DIE WIRKUNG EINER EINMALIGEN GABE VON CG 3033 AUF DEN POLYGRAPHISCH ERFASSTEN NACHTSCHLAF GESUNDER MÄNNLICHER ERWACHSENER

Hans-Gerd Brudna

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0038

Aus dem Institut für Arbeitsphysiologie der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Müller-Limmroth

DIE WIRKUNG EINER EINMALIGEN GABE VON CG 3033 AUF DEN POLYGRAPHISCH ERFAßTEN NACHTSCHLAF GESUNDER MÄNNLICHER ERWACHSENER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Gerd Brudna
aus
München
Jahr
1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Müller-Limmroth

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juli 1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A. Einleitung 4

I. Der normale Nachtschlaf 4
1. Schlafstadien, Zyklen 4
2. Traumstadien 6

II. Die Hypnotica 8
1. Einteilung 8
2. Methodik bei Schlafmittelprüfungen ... 9
3. Die Wirkung der Hypnotica auf den Schlaf 11
a. Barbiturate 11
b. Chloralhydrat 13
c. Piperidinderivate 14
d. Benzodiazepinderivate 15
e. Methaqualon 16
f. Meprobamat 17

III. CG 3033 18

IV. Aufgabe der vorliegenden Untersuchung ... 20

B. Methodik 21

I. Versuchspersonen (Vpn) 21

II. Versuchsanordnung 23

III. Versuchsbedingungen 25

IV. Auswertungsmethoden 28
1. Visuelle Auswertung 28
2. Zeichnerische Auswertung 30
a. Schlaftiefenkurven 30
b. Summenkurven 30
3. Statistische Auswertung 32

C. Ergebnisse 35

I. Schlaftiefenkurven 35

II. Summenkurven und statistische Auswertung 46
1. Gesamtregistrierzeit bzw. Schlafzeit. 46
2. Schlafstadium 0 (Wachstadium) 49
3. Schlafstadium 1 (Einschlafstadium) ... 52
4. Schlafstadium 2 (leichter Normalschlaf) 55
5. Schlafstadium 3 (mittelschwerer Normalschlaf) 57
6. Schlafstadium 4 (tiefer Normalschlaf) 60
7. Stadium REM (Traumschlaf) 63
8. Stadium MT (Körperbewegungen) 67
9. Schlafstadienwechsel (CSS) 69
10. Schlafstadium 1+2 72
11. Schlafstadium 3+4 (Δ-Schlaf) 74
12. Registrierdefizit (RD) 76

III. Subjektive Angaben der Vpn..... 78

IV. Ergebnisse der klinisch-chemischen Untersuchungen..... 86

C. Diskussion..... 92

I. Auswahl der Vpn..... 92

II. Beeinflussung des Schlafes durch Medikamente und Genussmittel..... 92

III. First night effect..... 94

IV. Doppelblindversuch..... 95

V. Auswertungstechnik..... 95
1. Visuelle Auswertung..... 95
2. Statistische Auswertung..... 96

VI. Reduzierung der Wachphasen unter CG 3033..... 97

VII. Zunahme des Δ-Schlafes unter CG 3033. 98

VIII. Tiefschlaf und menschliches Wachstumshormon..... 99

IX. Beurteilung der subjektiven Angaben der Vpn..... 101

X. Notwendigkeit einer weiteren Prüfung von CG 3033..... 103

D. Zusammenfassung..... 104

E. Literaturverzeichnis..... 106

F. Verzeichnis der Abkürzungen und Fachdrücke..... 114

G. Anhang..... 115

A. E I N L E I T U N G

I. DER NORMALE NACHTSCHLAF

1. Schlafstadien, Zyklen

Nachdem es BERGER (9) als erstem gelungen war, ein Elektroencephalogramm (EEG)* des Menschen abzuleiten, eröffneten sich für die Schlafforschung neue Möglichkeiten. Bis zu diesem Zeitpunkt war man bei Schlafuntersuchungen auf die direkte Beobachtung der Versuchspersonen (Vpn) und auf deren subjektiven, recht unzuverlässigen Angaben angewiesen. Das EEG bot nun die Möglichkeit, den Wach- und Schlafzustand mit objektiven Kriterien zu erfassen.

LOOMIS, HARVEY und HOBART (57, 58) teilten 1937 den Schlaf nach den verschiedenen EEG-Mustern in 5 Stadien ein, die sie nach den Anfangsbuchstaben des Alphabets mit A-E bezeichneten. Damit war die Voraussetzung für eine allgemein gültige Beurteilung des Schlafablaufs gegeben.

DEMENT und KLEITMAN (15) vereinfachten später dieses Schema, indem sie 4 Schlafstadien festsetzten. Die einzelnen Stadien sind durch folgende EEG-Aktivitäten charakterisiert:

Schlafstadium 1: Flache Wellen mit kleiner Amplitude und unregelmäßiger Frequenz (Niedervoltage), gelegentlich durchbrechender α-Rhythmus, entsprechend Stadium A und B nach LOOMIS et al..

Schlafstadium 2: Auftreten von Spindeln mit einer Frequenz von 14 Hz und K-Komplexen auf dem Hintergrund von Wellen kleiner Amplitude.

Schlafstadium 3: Unregelmäßig erscheinende langsame Δ-Wellen mit hoher Amplitude und einer Frequenz von 1-2 Hz.

---

* Auf Seite 114 befindet sich ein Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Fachausdrücke

Schlafstadium 4: Nahezu alleiniges Vorkommen von hohen Δ-Wellen, mehr als die Hälfte der Wellen >100µV.

Stadium 1 stellt das leichteste Schlafstadium dar. Die Stadien 3 und 4 kennzeichnen den tieferen Schlaf und werden allgemein unter dem Begriff Δ-Schlaf zusammengefaßt.

DEMENT und KLEITMAN (15) entdeckten, daß während des normalen Nachtschlafes durchschnittlich 4 mal zyklische Veränderungen auftreten. Nach dem Einschlafen werden die Schlafstadien 1, 2 und 3 schnell durchlaufen. Anschließend herrscht für etwa 30 Minuten das Tiefschlafstadium 4 vor. Nach dem Tiefschlaf erscheint kurzzeitig Schlafstadium 2 oder 3, und darauf tritt für die Dauer von etwa 20 Minuten das Schlafstadium 1, begleitet von Salven schneller Augenbewegungen, auf. Danach erfolgt wiederum ein Anstieg zu den tiefen Schlafstadien 3 und 4. Nach Stadium 2 tritt erneut das Schlafstadium 1, verbunden mit schnellen Augenbewegungen, auf. Diese zyklische Veränderung wiederholt sich die ganze Nacht. Die Schlafstadien 3 und 4 kommen hauptsächlich während der ersten beiden Zyklen vor und werden gegen Morgen kaum noch beobachtet. Dagegen verlängert sich gegen Ende der Nacht die Dauer der Phasen mit Schlafstadium 1 und schnellen Augenbewegungen bis zu 60 Minuten, während die Zeitabstände zwischen diesen einzelnen Phasen kürzer werden. Schlafstadium 2 nimmt den größten Anteil an der Gesamtschlafzeit ein. Die Dauer eines Zyklus beträgt etwa 90 bis 100 Minuten.

2. Traumstadien

1953 berichteten ASERINSKY und KLEITMAN (4) über das mehrmalige Auftreten von schnellen Augenbewegungen während des normalen Nachtschlafes. Mit Hilfe von Elektroden, die sie in Augennähe anbrachten, konnten sie corneo-retinale Potentialsveränderungen ableiten und damit die während der Nacht auftretenden Augenbewegungen synchron zum EEG aufzeichnen. Wurden die Vpn während dieser Phasen geweckt und befragt, berichteten sie häufiger über Traumerlebnisse als bei Erwecken aus anderen Schlafstadien. Diese Phasen mit schnellen Augenbewegungen dauerten im Schnitt 20 Minuten lang und traten durchschnittlich 4 mal pro Nacht auf. Während dieser Perioden fanden auf dem Hintergrund einer Muskelatonie Körperbewegungen und Muskelzuckungen statt. Die Augenbewegungen erfolgten sowohl in vertikaler als auch in horizontaler Richtung. Das EEG zeigte während dieser Phasen eine Aktivität, die dem Schlafstadium B nach LOOMIS et al. entsprach. Zur Unterscheidung von Schlafstadium 1 bezeichneten ASERINSKY und KLEITMAN (5,6) diese Phasen als REM-Perioden (rapid eye movement) und definierten sie als eigenes Schlafstadium, das sogenannte REM-Stadium. Diesem REM-Schlaf wurde der NREM-Schlaf (non rapid eye movement) gegenübergestellt. Er bezeichnet den Schlaf, während dem die Schlafstadien A-E bzw. 1-4 auftreten.
In der Literatur finden sich häufig Bezeichnungen wie paradoxaler und desynchronisierter Schlaf für diese Perioden mit schnellen Augenbewegungen. Im folgenden soll der Ausdruck REM-Schlaf verwendet werden.
Die Vermutung, daß die schnellen Augenbewegungen mit dem Auftreten von Träumen verbunden sind, bestätigten DEMENT und KLEITMAN (15, 16). DEMENT und WOLPERT (17) zeigten, daß die Amplitudengröße der Augenbewegungen von der Intensität des Traumes abhängig ist. Sie unter-

schieden zwischen aktiven und passiven Augenbewegungen. Während aktiver Augenbewegungen ist der Träumende selbst am Traumgeschehen beteiligt, wogegen während passiver Augenbewegungen der Traum als Außenstehender erlebt wird. WOLPERT (88) konnte auch zeigen, daß die während des REM-Schlafes auftretenden Muskelzuckungen Beziehung zum Traumgeschehen zeigen. BERGER und OSWALD (10) fanden eine Beziehung zwischen dem Trauminhalt und der Menge der Augenbewegungen.
Die Frage, warum man träumt, der Nutzen und die Notwendigkeit von Träumen hat viele Forscher beschäftigt. DEMENT (14) unterdrückte die Traumphasen, indem er die Vpn zu Beginn jeder Phase erweckte. Das dadurch hervorgerufene Traumdefizit wurde in den folgenden Nächten durch einen vermehrten REM-Schlaf nachgeholt. Er folgerte daraus, daß der REM-Schlaf für die Erholung im Schlaf notwendig sei. Untersuchungen von AGNEW, WEBB und WILLIAMS (1) zeigen, daß auch Schlafstadium 4 nach Unterdrückung nachgeholt wird, und somit der REM-Schlaf nicht allein für den Erhohlungseffekt verantwortlich ist. Nach WILLIAMS und WILLIAMS (87) führt chronisches Defizit des REM-Schlafes zu Störungen der Persönlichkeitsstruktur, während chronische Verminderung der Tiefschlafstadien 3 und 4 die Leistungsfähigkeit herabsetzt.
Unter diesem Gesichtspunkt ist es von Interesse, die Wirkungen pharmakologischer Einflüsse auf den Schlaf zu untersuchen, da die Relationen der Schlafstadien zueinander gestört werden können. Insbesondere die Wirkung von Hypnotica auf den Schlafverlauf gewinnt unter diesem Aspekt Bedeutung.

II. DIE HYPNOTICA

1. Einteilung

Im Jahre 1869 wurde von LIEBREICH das erste Schlafmittel Chloralhydrat entdeckt. 1903 führten FISCHER und MEHRING das erste Barbiturat Barbital in die Therapie ein. 1916 wurde das Phenobarbital entwickelt. Bis heute gehören Barbiturate zu den gebräuchlichen Schlafmitteln. In den letzten Jahren finden Benzodiazepinderivate aus der Reihe der Psychopharmaka immer mehr in der Therapie von Schlafstörungen Verwendung. Die Hypnotica sind je nach Wirkungseintritt und Wirkungsdauer in Ein- und Durchschlafmittel zu unterscheiden. Im wesentlichen lassen sich die gebräuchlichen Schlafmittel in 8 große Gruppen einteilen (31, 65):

1. Barbitursäurederivate
   Phenobarbital (0,1-0,2)*
   Cyclobarbital (0,1-0,2)
   Heptabarbital (0,1-0,2)
   Hexobarbital (0,25-0,5)
   Pentobarbital (0,1)
   Amylobarbital (0,2)
   Secobarbital (0,2) u.a.
2. Harnstoffderivate
   Carbromal (0,5-1,0)
   Bromisoval (0,5-1,0)
3. Carbaminsäurederivat
   Ethinamat (1,0)
4. Chloralhydrat (0,25-0,6)
   Paraldehyd (2,0-5,0)
5. Piperidinderivate
   Glutethimid (0,25-0,5)
   Methprylon (0,2-0,4)
   Pyrithylidon (0,2-0,4)
6. Benzodiazepinderivate
   Nitrazepam (0,005-0,02)
   Oxazepam (0,01-0,02)
   Diazepam (0,005-0,015)
   Flurazepam (0,015-0,06)
   Chlordiazepoxid (0,02-0,05)
7. Chinazalonderivat
   Methaqualon (0,2-0,4)
8. Glykolderivat
   Meprobamat (0,4-0,8)

---

*Orale Dosis in Gramm (g)

2. Methodik bei Schlafmittelprüfungen

Untersuchungen über die Wirkungen von Hypnotika auf den Schlaf wurden in zahlreichen Versuchen an Mensch und Tier durchgeführt. Die Wirkung auf den Nachtschlaf des Menschen wurde unter verschiedenen Bedingungen und Voraussetzungen mit unterschiedlichen Dosen untersucht. Neben Studien über den Einfluß auf den Schlaf gesunder normalschlafender Personen, liegen Arbeiten über die Wirkung auf den Schlaf von Schlafgestörten, Schlafmittelsüchtigen und Patienten in psychiatrischer Behandlung vor. Veränderungen des Schlafablaufes bei einmaliger, kurzzeitiger und längerdauernder Verabreichung eines Hypnoticums sind ebenso wie Erscheinungen nach Absetzen des Medikaments von vielen Autoren beschrieben worden. Das Augenmerk richtet sich dabei auf Veränderungen, die die Gesamtdauer des Schlafes, den Einschlafprozess, die Zahl und Länge der Wachphasen, die Periodik der Zyklen und den Anteil der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf betreffen. Von besonderem Interesse sind die Wirkungen, die ein Hypnoticum auf den REM-Schlaf ausübt. Dies gilt für den prozentualen Anteil am Gesamtschlaf, für die Zahl und Länge der Perioden und für die Zeitdauer bis zum erstem Auftreten einer REM-Phase. Auch die Veränderungen, die nach Absetzen des Medikaments auftreten, sind zu beachten.

Einige Forscher haben sich mit dem Einfluß der Schlafmittel auf die Traumintensität, den Trauminhalt und die Traumerinnerung beschäftigt. Andere untersuchten Nachwirkungen von Hypnotica, den sog. hang-over-effect. Sie prüften an Hand von psychomotorischen Tests Stimmung, Leistungs- und Reaktionsfähigkeit der Vpn am Morgen nach der Tabletteneinnahme.

Seit den Untersuchungen von AGNEW, WEBB und WILLIAMS (2) ist es üblich, Schlafregistrierungen erst nach einer

oder mehreren Eingewöhnungsnächten der Vpn auszuwerten, da die ungewohnten Bedingungen in einem Laboratorium den Schlaf in der 1. Nacht auf typische Weise beeinflussen. Diese als first-night-effect bezeichnete Wirkung äußert sich in einer Vermehrung der Wachperioden und einer Abnahme des REM-Schlafanteils. Zudem verlängert sich die Zeitspanne bis zum ersten Auftreten des Schlafstadiums 4. Der Eintritt der ersten REM-Phase erfolgt verzögert. In der 2. Nacht sind diese Effekte nahezu nicht mehr nachzuweisen. Die Adaption an die Laboratoriumsbedingungen erfolgt demnach in der Regel in der 1. Nacht.

MENDELS (61) verglich 1. und 2. Nacht in einem Schlaflaboratorium miteinander und erhielt in der 2. Nacht eine Zunahme des Schlafstadiums 3. Die Anzahl der REM-Perioden war in der 2. Nacht größer und die Latenzzeit bis zum Auftreten der 1. REM-Phase verkürzt. Das ist seiner Meinung nach darauf zurückzuführen, daß in der 1. Nacht die erste REM-Periode unterdrückt wird.

Im allgemeinen wird bei Schlafmitteluntersuchungen in den Vergleichsnächten ein Placebo verabreicht. Die Frage, ob die Gabe eines Placebos allein schon eine schlaffördernde Wirkung ausübt, ist umstritten. Nach den Untersuchungen von MUNOZ und LEVITAS (64) hat die Verabreichung eines Placebos, wenn der Vp suggeriert wird, sie erhalte ein Schlafmittel, oder wenn das Placebo unter einer Reihe von Schlafmitteln ohne das Wissen der Vp gegeben wird, einen hypnotischen Effekt.

Wegen der unterschiedlichen Methoden und Bedingungen, unter denen die Wirkung der Hypnotica auf den Schlaf untersucht wurde, ist ein Vergleich mehrerer Arbeiten über dasselbe Medikament oft schwierig.

Im folgenden sei ein kurzer Überblick über die Wirkung der gebräuchlichen Hypnotica auf den Schlafverlauf dargestellt. Im wesentlichen werden dabei die Untersuchungen mit normal schlafenden, gesunden Vpn bei einmaliger oder kurzzeitiger Verabreichung des Schlafmittels berücksichtigt.

3. Die Wirkung der Hypnotica auf den Schlaf

a) Barbiturate

Die erste Untersuchung über die Wirkung von Barbituraten auf den Nachtschlaf des Menschen wurde von OSWALD et al. (68) mit Heptabarbital durchgeführt. 400 mg Heptabarbital bewirkten eine deutliche Unterdrückung des REM-Schlafes. Die Zahl der Augenbewegungen während der einzelnen REM-Perioden nahm ab.
BAEKELAND (7), HARTMANN (29, 30), KALES et al. (37, 39, 40, 42, 44, 45), KAY et al. (47) und ZUNG (91) erhielten in Untersuchungen mit Pentobarbital ebenfalls eine deutliche Abnahme des gesamten REM-Schlafes mit einer Verlängerung der Zeitspanne bis zum Auftreten der 1. REM-Phase. Nach BAEKELAND (7) kommt diese Abnahme des REM-Schlafes durch einen verzögerten Eintritt der 1. REM-Phase, durch eine Verkürzung der ersten beiden REM-Perioden und durch eine Verminderung der Anzahl der REM-Phasen zustande. Die Intensität und Zahl der Augenbewegungen innerhalb der REM-Perioden nimmt unter Wirkung von Pentobarbital ab (7, 47). Der Muskeltonus und die Anzahl der Körperbewegungen während der Nacht verringert sich (7, 47). Der prozentuale Anteil des Schlafstadiums 2 am Gesamtschlaf wird größer (7, 39, 47). Dabei treten Spindelentladungen (12-15 Hz) vornehmlich in den frontotemporalen Ableitungen vermehrt auf (47). Die Amplitude und die Dauer der Spindeln nimmt zu (47). Da diese Spindeln in typischer Weise nach Gabe von Barbituraten auftreten, werden sie allgemein als Barbituratspindeln bezeichnet (31). Nach KALES et al. (39) ist die Zunahme des Schlafstadiums 2 als Kompensation für die allgemeine Abnahme der REM-Zeit zu verstehen.
Schlafstadium 3 und 4 wird nach KAY et al. (47) von Pentobarbital nicht beeinflußt, während KALES et al. (39, 42, 44) nach längerer Verabreichung eine deutliche Abnahme des Tiefschlafstadiums 4 beobachten konnten.

Ebenso beschreibt ZUNG (91) eine Abnahme des Stadiums 4 im Vergleich zu den Kontrollnächten. Die Einschlafzeit wird durch Pentobarbital verkürzt (7,37,39,47). Die Anzahl und Dauer der Wachperioden während der Nacht nimmt ab (7). Eine signifikante Verlängerung der gesamten Schlafzeit ist von HARTMANN (29) beschrieben. Andere Barbiturate zeigen ähnliche Effekte wie Pentobarbital.
So wurde auch nach Gabe von Amylobarbital (19,20,26), Secobarbital (52,86) und Phenobarbital (22,91) eine Abnahme der REM-Zeit und eine Verlängerung der Latenzzeit bis zur ersten Traumphase beobachtet.HAIDER (26) erhielt mit Amylobarbital eine Vermehrung des Schlafstadiums 2, ebenso LESTER et al. (52) und WILLIAMS et al. (86) mit Secobarbital. Eine Abnahme der Spindelentladungen wurde unter Secobarbital beobachtet (52). Nach LESTER und GUERRERO FIGUEROLA (53) kommt es unter Phenobarbital zu einer Zunahme der Schlafstadien 3 und 4, nach FEINBERG et al. (22) dagegen zu einer Abnahme dieses Stadiums.
Eine verminderte Häufigkeit der Körperbewegungen während der Nacht wurde bei mehreren Barbituraten beobachtet (7,22,47,52,68).
Die Veränderungen des Schlafverlaufes nach Entzug eines Barbiturates, das über lange Zeit verabreicht wurde, untersuchten OSWALD und PRIEST (70) mit Amylobarbital. Nach dem Absetzen des Medikaments trat die erste REM-Periode abnorm früh ein. Der Anteil von Stadium REM am Gesamtschlaf nahm sehr stark zu. Innerhalb von 3-5 Wochen nach der letzten Tabletteneinnahme wurde der Normalwert wieder erreicht. Dieser als rebound-effect bezeichnete Anstieg des REM-Schlafes ist im Gegensatz zum REM-Schlafanstieg nach Suppression der Traumphasen durch Erwecken oder Schlafentzug größer als das Defizit, das durch die Abnahme des REM-Schlafes während der Medikation hervorgerufen wurde (67). Außerdem treten

nach Absetzen der Barbiturate vermehrt Alpträume auf, die Traumintensität nimmt allgemein zu (36, 70).
Nach Untersuchungen von CAROLL et al. (13) verändern Barbiturate die Traumerfahrung. Die Träume verlieren etwas von ihrem wahrnehmenden Traumcharakter und werden mehr gedanklicher und denkähnlicher.
Die Wirkung von Amylobarbital auf die Leistungsfähigkeit am Morgen wurde von MALPAS et al. (60) untersucht. Dabei ergab sich in verschiedenen Tests eine deutliche Verschlechterung der Handlungs- und Reaktionsfähigkeit noch nach 13 Stunden.

b) Chloralhydrat

Nach KALES et al. (37, 38, 42) führt 500 mg Chloralhydrat zu einer sehr geringen bzw. zu gar keiner Abnahme des REM-Schlafes. Die Zeitspanne bis zum Auftreten wird nicht verlängert. Einen rebound-effect des REM-Schlafes nach dreimaliger Gabe von 500 mg trat nicht auf (37). Auch mit 650 mg Chloralhydrat konnten LEHMANN und BAN (51) keine Wirkung auf den REM-Schlaf feststellen. Sowohl die Dauer als auch die Anzahl der REM-Perioden blieb gleich. ZUNG (91) erhielt im Vergleich zu den Kontrollnächten eine Abnahme des REM-Schlafes. HARTMANN (30) reiht Chloralhydrat unter die Hypnotica ein, die eine Reduzierung der Traumzeit bewirken.
Nach Gabe von 800 mg Chloralhydrat beobachteten EVANS und OGUNREMI (20) eine Abnahme des gesamten REM-Schlafes, jedoch nicht so stark ausgeprägt wie unter Amylobarbital.WILLIAMS et al. (86) fanden mit α-Chloralose eine REM-Zeitreduktion ohne eine Beeinflussung von Schlafstadium 2.
Eine Vermehrung des Schlafstadiums 4 durch Chloralhydrat und Trichloryl im Vergleich zu den Kontrollnächten beschreibt ZUNG (91).
Die Leistungsfähigkeit ist am Morgen nach Einnahme von Chloralhydrat nach SIEGLER et al. verbessert,

PRESTON et al. (73) dagegen stellten im Vergleich zu den Placebobedingungen eine Verschlechterung fest.

c. Piperidinderivate

500 mg Gluthedimid bewirken nach den Untersuchungen von KALES et al. (37,40,42,45) eine deutliche REM-Schlaf-Suppression.Dieser Effekt ist mit 1000 mg nicht mehr zu verstärken(45). Die Abnahme des prozentualen Anteils des Traumschlafes am Gesamtschlaf unter Gluthedimid ist nach ALLEN und KALES (3) mit einer Abnahme der Häufigkeit der Augenbewegungen verbunden. HARTMANN (30) zählt Gluthedimid zu den Medikamenten, die eine Abnahme der REM-Stadien bewirken.
GOLDSTEIN et al. (24) erhielt bei chronisch schlafgestörten Personen eine Verminderung der gesamten REM-Zeit, die durch eine Verlängerung der Zeitspanne bis zum ersten Auftreten einer REM-Phase und durch eine Verkürzung der nachfolgenden Phasen zustande kam.
Die Abnahme des REM-Schlafes war begleitet von einer Zunahme des Schlafstadiums 2 (24). Die Anzahl der Wachphasen während der Nacht nahm ab (24).
Nach Absetzen von Gluthedimid wurde ein Anstieg des REM-Schlafes ähnlich wie bei Barbituraten beobachtet (3,24,40,42,45). Längere Verabreichung von Gluthedimid führt zu einer deutlichen Abnahme des Schlafstadiums 4 bzw. zu dessen totalem Verschwinden(40,44,45).
Methyprylon bewirkt in ähnlicher Weise wie Gluthedimid eine REM-Suppression, wenn auch nicht so ausgeprägt (37, 40, 42, 45). Die Zeitspanne bis zum Auftreten der 1. REM-Phase wird ebenfalls verlängert. Veränderungen der Tiefschlafstadien sind von KALES et al. nicht beschrieben. HARTMANN (30) reiht Methyprylon unter die Pharmaka, die eine REM-Schlafabnahme hervorrufen, ein.
Nach Absetzen von Methyprylon kommt es zu einem reboundeffect des REM-Schlafes (39, 40). Es wurde auch eine Veränderung der Traumintensität und das Auftreten von

Alpträumen beobachtet (36). Nach SHASKAN et al. (81) hat Methyprylon jedoch keinen Einfluß auf Träume.

d. Benzodiazepinderivate

Die bekanntesten Vertreter der Benzodiazepinderivate sind Nitrazepam, Flurazepam, Oxazepam, Diazepam und Chlordiazepoxid. Die Wirkung von Nitrazepam ist von vielen Autoren untersucht worden (11, 27, 28, 50, 56, 70, 72, 77, 84, 85, 89). Nach TISSOT (84) führen 30-40 mg Nitrazepam zu einer Vermehrung des REM-Schlafes. Diese Zunahme erfolgt auf Kosten der Schlafstadien 3 und 4 und nicht auf Kosten des Stadiums 2, da sich dieses Schlafstadium 2 synergistisch zum REM-Stadium verhält. LOB et al. (56) konnten außer einem etwas verzögertem Eintritt der ersten REM-Phase keine Beeinflussung des REM-Schlafes feststellen. OSWALD und PRIEST (70) erhielten mit 15 mg Nitrazepam eine Unterdrückung des REM-Schlafes. Nach dem Absetzen des Medikaments vermehrte sich der Anteil des REM-Schlafes am Gesamtschlaf deutlich, speziell während des ersten Teiles der Nacht. Die erste REM-Periode trat sehr früh ein. Außerdem berichteten die Vpn vermehrt über Alpträume (70).
HARTMANN (30) zählt in seiner Aufstellung die Benzodiazepine zu den Pharmaka, die kaum Veränderungen des Traumschlafes bewirken. Eine Zunahme der Schlafstadien 3 und 4 unter 10 mg Nitrazepam beschreibt LECHNER (50). Als gutes Einschlafmittel wird Nitrazepam von mehreren Autoren bezeichnet (50, 56, 77, 89).
Flurazepam, Diazepam und Chlordiazepoxid wurden hauptsächlich von KALES und Mitarbeitern untersucht (38, 41, 42).15mg Flurazepam führten zu einer leichten Zunahme des REM-Schlafes und zu einer geringen Abnahme des Schlafstadiums 4 (41). Mit 30 mg erhielten sie eine leichte Abnahme des REM-Schlafes; Schlafstadium 4 trat deutlich weniger häufig auf. 60 mg dagegen bewirkten

eine deutliche Abnahme des REM-Schlafes, jedoch keine Veränderung in den Schlafstadien 3 und 4 (41).
5-10 mg Diazepam rufen kaum Veränderungen des REM-Schlafes hervor (41, 43). Dagegen wurde eine deutliche Abnahme des Schlafstadiums 4 beobachtet (35, 42, 44).
50 mg Chlordiazepoxid führen nach KALES et al. (41, 42) zu einer geringen Abnahme des Traumschlafes und des Schlafstadiums 4. HARTMANN (30) konnte unter Chlordiazepoxid keine signifikante Abnahme des REM-Schlafes nachweisen. Ein rebound-effect des REM-Schlafes nach dem Absetzen trat weder nach Flurazepam, noch nach Diazepam, noch nach Chlordiazepoxid auf (41).
KAHN et al. (35) berichten über das vermehrte Auftreten von Alpträumen nach Diazepam und führen dies auf die Unterdrückung des Stadiums 4 zurück.
Eine Reduktion des Trauminhaltes durch Nitrazepam beschreibt MORGAN et al. (62). Jedoch ist diese Veränderung geringer als bei den Barbituraten. Die Leistungsfähigkeit ist nach Gabe von Nitrazepam noch nach 12 Stunden vermindert (60).

e) Methaqualon

Studien über Methaqualon finden sich bei KALES et al. (38, 42, 45), RECHTSCHAFFEN et al. (75) und GOLDSTEIN et al. (24). Nach KALES et al. (42) beeinflussen 150 mg die REM-Stadien nicht. Dagegen führt die doppelte Menge von 300 mg zu einer Abnahme des REM-Schlafes (42, 45).
RECHTSCHAFFEN et al. (75) konnten mit einer Dosis von 150 mg ebenfalls keine Abnahme des REM-Schlafes feststellen. Die Schlafstadien 3 und 4 wurden nicht beeinflußt. Außer der Beobachtung, daß die Menge der Augenbewegungen geringer war, konnten sie keine Abweichung vom normalen Schlaf nachweisen.
GOLDSTEIN et al. (24) erhielten bei schlafgestörten Patienten nach längerer Verabreichung eine Abnahme des REM-Schlafes sowie eine Zunahme des Stadiums 2

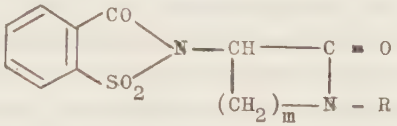
bei insgesamter Verminderung der Wachphasen. Schlafstadium 4 trat weniger häufig auf. Nach Absetzen des Medikaments kam es zu einem REM-rebound-effect.

f) Meprobamat

Meprobamat wurde in verschiedenen Dosen von FREEMON, AGNEW und WILLIAMS (23) untersucht. Elektroencephalographische Veränderungen wurden in allen Schlafstadien beobachtet. Meprobamat vermindert den Anteil des Traumschlafes am Gesamtschlaf. Die Spindeln während des Schlafstadiums 2 treten vermehrt auf. Nach ihrer Beurteilung zeigt Meprobamat in seiner Wirkung auf den Schlaf keine großen Unterschiede zu den Barbituraten. Nach TISSOT (84) wird der REM-Schlaf durch Meprobamat vermehrt.

III. CG 3033

CG 3033 wurde von der Firma Chemie Grünenthal GmbH., Stolberg entwickelt. Es handelt sich um ein Lactam mit der allgemeinen Formel:*



Dabei steht R für ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Acetylrest, m für die Zahlen 2 bis 4. Die genaue chemische Bezeichnung für CG 3033 lautet: 3-(o-Sulfobenzoesäureimido)-piperidon-2.
Lactame der obigen allgemeinen Formel zeichnen sich durch sedative und hypnotische Wirkungen aus. Weiterhin sind sie imstande Leprareaktionen beim Menschen günstig zu beeinflußen. Diese Eigenschaften sind auch von Verbindungen mit ähnlichen Strukturelementen wie z.B. vom 3-Phtalimido-piperidindion-2,6 (Thalidomid) bekannt.
CG 3033 ist gegenwärtig noch nicht im Handel erhältlich. Wissenschaftliche Publikationen liegen bis jetzt nicht vor. Die im folgenden dargestellten Untersuchungsergebnisse beruhen auf Angaben der Herstellerfirma Chemie Grünenthal.
CG 3033 ist ein weißes Pulver und in Wasser sehr schwer löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 246°- 247°C. Im Tierversuch mit Mäusen entwickelte CG 3033 in Dosen ab 100 mg/kg Körpergewicht einen deutlichen sedativen Effekt. Die Laufaktivität von Mäusen in separaten Lauftrommeln nahm um 50% ab. Bei einer Dosierung von 1000 mg/kg trat eine muskelrelaxierende Wirkung auf. Daneben zeigten sich schwache antikonvulsive und analgetische Eigenschaften.

---

*Deutsches Patentamt Offenlegungsschrift 2210166
Anmeldetag: 3.3.1972, Offenlegungstag: 6.9.1973
Neue Lactame und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die akute Toxizität wurde an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden geprüft. Eine deutliche sedierende Wirkung trat in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht oral auf. Bei 100 bis 300 mg/kg oral war die Sedierung stärker und länger ausgeprägt. Todesfälle traten bei allen 4 geprüften Tierspezies nach einmaliger oraler Gabe erst in Dosen von 1000 mg/kg und darüber auf. Die wiederholte Verabreichung von 100 mg/kg oral über 4 Wochen wurde gut vertragen.
Bei längerer Dosierung von 300 mg/kg oral zeigten sich gelegentlich Veränderungen folgender Art: Geringe Abnahme der Leukozytenzahlen, leichte Gewichtsabnahme, geringfügiger Anstieg des Gesamtcholesterins und histologisch faßbare Veränderungen der Leberzellen, wie sie auch von Halothan, Phenobarbital und anderen Substanzen bekannt sind. Diese Erscheinungen gingen nach Absetzen von CG 3033 innerhalb von 4 Wochen zur Norm zurück. Anzeichen für eine teratogene Wirkung, wie sie vom Thalidomid bekannt ist, konnten in Versuchen mit Kaninchen nicht festgestellt werden. Dieses Ergebnis wird in laufenden Untersuchungen mit anderen Tierspezies noch abgesichert.
Eine Prüfung von CG 3033 auf Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Menschen wurde mit 10 gesunden Vpn und 19 Leprakranken durchgeführt. Die 10 Vpn nahmen zum Teil mehrfach Dosen zwischen 50 und 200 mg ein. Unverträglichkeitserscheinungen irgendwelcher Art traten dabei nicht auf. In einer Dosierung von 50 mg zeigte sich eine leichte Sedierung. Die Gabe von 100 bis 200 mg wirkte deutlich schlafförderend. Alle Vpn fühlten sich nach dem Erwachen frisch und ausgeschlafen und konnten über keinerlei Mißempfindungen berichten. In den Untersuchungen mit Leprakranken wurde bis zu 750 mg CG 3033 verabreicht. Eine positive Wirkung auf Leprareaktionen konnte nicht sicher nachgewiesen werden.

IV. AUFGABE DER VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNG

In welcher Weise CG 3033 den normalen Schlaf beeinflußt, kann allen bisherigen Untersuchungen nicht entnommen werden. Ein Großteil der Hypnotica zeigt typische Wirkungen auf den Schlaf. Ein Schlafmittel sollte den physiologischen Schlafablauf so wenig wie möglich beeinflussen und dennoch schlafförderndd wirken. Die bei vielen Hypnotica beobachtete Reduktion des Traumschlafes gilt allgemein als nicht erwünscht. Auch der Anteil der Tiefschlafstadien am Gesamtschlaf sollte nicht vermindert werden. Die Wirkung sollte am Morgen abgeklungen sein und keine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit hervorrufen. Dagegen wird eine Verkürzung des Einschlafprozesses, eine Reduzierung der Wachphasen und eine Verlängerung der gesamten Schlafzeit als erwünschte Eigenschaft eines Schlafmittels betrachtet. Im Sinne der Entwicklung neuer Hypnotica ist es, eine Substanz zu finden, die keine Reduktion des REM- und Tiefschlafes bewirkt und dabei zu einer Verbesserung der Schlafqualität beiträgt. Daneben sind selbstverständlich auch andere Gesichtspunkte wie Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Gefahren bei Überdosierung, Kumulation und Gewöhnung von Bedeutung.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung ist es, mit Hilfe der polygraphischen Registrierung von Elekroencephalogramm (EEG), Elektrooculogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) und Aktogramm (Bettbewegung) die in Tierversuchen und am Menschen beobachtete schlafförderndde Wirkung von CG 3033 zu objektivieren und den Einfluß auf den normalen Schlafverlauf gesunder Vpn bei einmaliger Gabe aufzuzeigen. An Hand der Schlaftiefenkurve sollen Veränderungen hinsichtlich der Gesamtschlafdauer, Einschlafzeit und Wirkung auf die einzelnen Schlafstadien untersucht werden. Es handelt sich dabei um die erste Untersuchung dieser Art mit CG 3033.

B. M E T H O D I K

I. VERSUCHSPERSONEN (Vpn)

Im Sinne des Versuches lag es, den ungestörten gesamten Nachtschlaf bis zum spontanen Erwachen fortlaufend zu registrieren. Dies erforderte Vpn,denen es möglich war, nach Belieben auszuschlafen. Dieser Bedingung konnte durch die Wahl von Studenten als Vpn ohne Schwierigkeiten nachgekommen werden. Es wurden 12 psychisch und physisch gesunde Studenten im Alter von 20 - 28 Jahren als Vpn ausgesucht (s. Tab. 1). Keine der Vpn litt subjektiv unter Schlafstörungen.

Als Zeitpunkt des Schlafengehens zu Hause wurde mit einer Ausnahme (Vp 4) eine Zeit zwischen 22.30 und 23.30 angegeben. Alle Vpn pflegten in der Regel, 8 - 9 Stunden zu schlafen. Der Normalschlaf wurde allgemein als gut bis sehr gut bezeichnet. Nur eine Vp (8) machte die Angabe, mittelmäßig zu schlafen.

Um äußere Einflüße auf den Schlaf soweit wie möglich zu reduzieren, wurden die Vpn gebeten:

1. In den Tagen vor dem Versuchsbeginn und während der Versuche eine regelmäßige Schlafzeit und einen regelmäßigen Tagesablauf einzuhalten;

2. Am Tage vor einem Versuch keinen Alkohol zu sich zu nehmen;

3. Kaffee und schwarzen Tee zu meiden;

4. Das Rauchen auf ein Minimum zu reduzieren;

5. Keine Tabletten einzunehmen, es sei denn, die Einnahme sei vorher mit den Institut für Arbeitsphysiologie abgesprochen worden;

6. Außergewöhnliche körperliche, geistige und seelische Belastungen zu meiden;

7. Sich 30 - 45 Min. vor ihrer normalen Schlafenszeit im Institut einzufinden

Vp	Name	Alter	Gew. (kg)	Größe (cm)	normale Schlafzeit	Normal-schlaf
1	G.H.	24	81	183	23.30-7.30	gut
2	F.H.	25	89	184	23.00-8.00	gut
3	B.H.	24	71	182	23.30-8.30	gut
4	B.M.	21	64	170	0.30-9.00	gut
5	M.B.	23	77	180	23.30-8.30	gut
6	R.B.	24	70	186	23.00-7.00	sehr gut
7	Mi.B.	20	68	181	22.30-7.30	sehr gut
8	W.B.	28	70	176	23.30-8.30	mittelmäßig
9	M.S.	24	72	179	23.00-8.00	gut
10	H.W.	23	63	174	23.00-8.00	sehr gut
11	H.B.	20	75	186	23.30-8.00	gut
12	A.K.	25	69	180	23.00-7.00	gut

Tab. 1. Angaben zu den Versuchspersonen (Vpn). Die 12 Vpn hatten ein Alter zwischen 20 und 28 Jahren. Die normale Schlafzeit zu Hause betrug mindestens 8 Stunden. Eine Vp (8) gab an, mittelmäßig zu schlafen.

II. VERSUCHSANORDNUNG

Die Vpn schliefen in einer vollklimatisierten und schallabgeschirmten Schlafkammer. Während der Nacht war außer einem konstanten niederfrequenten Lüftungsgeräusch von 32 dB (A) kein weiterer Laut in der Schlafkammer wahrzunehmen. Um den Eindruck eines Laboratoriums zu vermindern, wurde die Kammer wohnlich mit Nachttisch, Nachttischlampe und Bildern ausgestattet. Unter dem Versuchsbett war ein schwaches Nachtlicht installiert, das je nach Belieben der Vpn abgeschaltet werden konnte. Über eine Klingel und ein Telephon hatten die Vpn die Möglichkeit, jederzeit den Versuchsleiter zu rufen, bzw. sich mit ihm zu verständigen.

Das Versuchsbett bestand aus einer Spezialkonstruktion mit 2 beweglichen Rahmen, die mit Dehnungsmeßstreifen versehen waren (18, 76). Widerstandsänderungen der Dehnungsmeßstreifen wurden über einen Strain-Gauge-Koppler auf einen S-II Dynograph der Firma Beckman registriert. Mit dieser Konstruktion war es möglich, Bettbewegungen der Vpn sowohl in längs-seitlicher als auch in Hoch-Tief-Richtung aufzuzeichnen. Die auf einem Beckman S-II Dynograph registrierte Hoch-Tief-Bettbewegung wurde zusätzlich zum EEG, EOG und EMG fortlaufend die ganze Nacht aufgezeichnet.

Für die EEG-Ableitungen wurden Silberhütchen-Elektroden mit Kollodium auf der Kopfhaut befestigt. Die übrigen Elektroden bestanden aus Silberblech gestanzten Plättchen in einer Plexiglasfassung. Die Befestigung auf der Haut erfolgte mit Hilfe von Kleberingen.

Bei der Ableittechnik des EEG, EOG und EMG wurde nach den von RECHTSCHAFFEN und KALES (74) vorgeschlagenen Richtlinien vorgegangen. Nach Reinigung der Haut und Füllung der Elektroden mit Leitpaste wurden folgende Elektroden angelegt:

1. EEG: 1 Elektrode parietal rechts und links (C 4, C 3)*.
2. EOG: 1 Elektrode am äußeren rechten und linken Augenwinkel (E 2, E 1).
3. EMG: 2 Elektroden submental im Abstand von 2-3 cm.
4. Referenzelektroden: 1 Elektrode am Mastoid rechts und links (A 2, A 1).
5. Erde: 1 Elektrode frontal Mitte.

Die Registrierung erfolgte auf einem 8-Kanal-Elektroencephalographen der Firma Schwarzer. Es wurden folgende Ableitungen aufgezeichnet:

---

*Nach : The ten twenty electrode system of the International Federation (JASPER H.H.)(33).

1. EEG: Parietal links gegen Mastoid rechts (C 3 - A 2)

   Filter: 30
   Zeitkonstante: 0,3 sec
   Eichung: 8 mm/50 µV

2. EEG: Parietal rechts gegen Mastoid links (C 4 - A 2)

   Filter: 30
   Zeitkonstante: 0,3 sec
   Eichung: 8 mm/50 µV

3. EEG: Parietal links gegen Mastoid rechts (C 3 - A 2) oder
   Parietal rechts gegen Mastoid links (C 4 - A 1)

   Filter: 15
   Zeitkonstante: 0,3 sec
   Eichung: 8 mm/50 µV

4. EOG: Linker Augenwinkel gegen Mastoid links (E 1 - A 1)

   Filter: 15
   Zeitkonstante 0,3 sec
   Eichung: 8 mm/50 µV

5. EOG: Rechter Augenwinkel gegen Mastoid links (E 2 - A 1)

   Filter: 15
   Zeitkonstante: 0,3 sec
   Eichung: 8 mm/50 µV

6. EMG: Submental rechts gegen links

   Filter: 70
   Zeitkonstante: 0,03 sec
   Eichung: 6 mm/20 µV

7. Aktogramm: (Hoch-Tief-Bettbewegung) Über Dehnungsmeß-
   streifen vom Beckman S-II Dynograph

   Filter: 15
   Zeitkonstante: 0,03

Die Elektrodenwiderstände für EEG-, EOG- und Referenzelektroden lagen bei allen Registrierungen gemessen gegen die Erde in der Regel zwischen 1 - 2 kΩ. Die Widerstände der EMG-Elektroden gemessen gegeneinander bewegten sich zwischen 0,5 und 1 kΩ. Die Registriergeschwindigkeit betrug generell 10 mm/sec. Die Aufzeichnungen erfolgten fortlaufend auf EEG-Faltpapier der Firma Schwarzer.

III. VERSUCHSBEDINGUNGEN

Die Vpn schliefen an drei aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflaboratorium. Jeden Abend wurden die Elektroden in der oben beschriebenen Weise angelegt. Dafür war eine Zeit zwischen 20 und 40 Minuten erforderlich. Um für die 3 aufeinanderfolgenden Nächte ähnliche Bedingungen zu erreichen, wurde, sofern es seitens der Vp möglich war, jeweils der gleiche Zeitpunkt des Zubettgehens angestrebt.

Die 1. Nacht im Schlaflabor diente zur Eingewöhnung, um den sogenannten first-night-effect auszuschließen. Dabei wurde eine Proberegistrierung bis zum Auftreten von Schlafstadium 4 durchgeführt. Diese Proberegistrierung diente auch dazu, das EEG während des entspannten Wachseins auf den Anteil an α- Rhythmus zu prüfen,da, um den Einschlafzeitpunkt genau bestimmen zu können, nur Vpn mit α-Rhythmus während des Wachstadiums 0 getestet werden sollten. Eine Vp, bei der kein α-Rhythmus erkennbar war,wurde deshalb aus dem Versuch genommen und durch eine andere ersetzt.

Jeweils 20 Minuten vor dem Zubettgehen wurde in der 2. Nacht ein Placebo und in der 3. Nacht 100 mg CG 3033 verabreicht. Da es sich bei den Vpn zu einem großen Teil um Medizinstudenten handelte, denen bekannt war, daß bei Arzneimittelprüfungen Placebos verabreicht werden, wurde allen Vpn erklärt, sie würden an einem Abend ein Placebo und an einem Abend ein Schlafmittel erhalten. Über die Reihenfolge der Tablettengabe wurde ihnen mitgeteilt, daß diese bei jeder Vp verschieden gehandhabt werde. Damit sollte verhindert werden, daß die Gabe einer Tablette bereits eine hypnotische Wirkung auslöst.

In beiden Nächten begann die Registrierung etwa 2 - 4 Min., nachdem sich die Vpn im Bett befanden und das Licht gelöscht war. Die Registrierung konnte nicht unmittelbar nach dem Verlassen der Schlafkammer erfolgen, da der Versuchsleiter erst den Registrierraum aufsuchen mußte und die Widerstandsmessung der Elektroden vorzunehmen hatte. Es wurde die ganze Nacht ohne Unterbrechung registriert, bis sich die Vpn am Morgen durch Klingel oder Telephon meldeten. Eine Ausnahme findet sich bei Vp 10 in der Placebonacht, die nach 11 Stunden geweckt werden mußte, da aus technischen Gründen nur bis zu 11 Stunden Schlaf ausgewertet werden konnten. Bei 2 Vpn (2 und 11) mußte wegen technisch bedingter Ausfälle während der Nacht jeweils eine Registriernacht zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden. In diesen beiden Fällen wurde auf eine erneute Eingewöhnungsnacht verzichtet. Die Wiederholungsregistrierung erfolgte bei Versuchsperson 2 45 Tage, bei Vp 11 5 Tage nach der letzten Registriernacht.

Die Lufttemperatur im Schlafraum wurde nach den individuellen Wünschen der Vpn zwischen 18° C und 21° C eingestellt (s. Tab. 2). Die relative Luftfeuchtigkeit betrug jeweils 50 %. Lediglich bei Vp 8 wurde die Luftfeuchtigkeit auf speziellen Wunsch auf 60 % erhöht. Die Ventilation der Klimakammer war in allen Nächten auf 50 % eingestellt, so daß sich die Luftumwälzung nicht störend bemerkbar machte. Nach der Eingewöhnungsnacht wurden die Vpn befragt, ob ihnen die eingestellte Temperatur zusage, und entsprechend ihren Angaben wurden die Werte beibehalten oder verändert. Während der beiden Registrierungsnächte blieben Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit gleich.

Vor dem Schlafengehen und nach dem Aufstehen am Morgen erhielten die Vpn einen Fragebogen zum Ausfüllen, mit dem ihre subjektiven Eindrücke über den Schlaf erfaßt werden sollten (s. Anhang S.115).

Da bei den Tierversuchen in hoher Dosierung von CG 3033 leichte Veränderungen des Blutbildes, des Cholesterinspiegels und der Leberwerte auftraten, wurden diese Blutwerte kontrolliert. Jeweils am Morgen nach beiden Registriernächten wurden etwa 20 ml Nüchternblut aus einer Kubitalvene entnommen und in einem Labor folgende clinisch-chemischen Untersuchungen durchgeführt:

1. Glutamat-oxalacetat-Transaminase (GOT)
2. Glutamat-pyruvat-Transaminase (GPT)
3. Leucin-amino-Peptidase (LAP)
4. Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)
5. Cholesterin
6. Gesamtlipide
7. Erythrozyten
8. Leukozyten
9. Thrombozyten
10. Hämoglobin
11. Differentialblutbild

Das nach der 2. Registriernacht entnommene Blut der Vp 9 konnte auf Grund einer technischen Panne nicht untersucht werden. Da die Schlafregistrierungen zum Teil am Wochenende erfolgten, mußte das Blut gekühlt bis Montag gelagert werden. Aus diesem Grunde konnten bei einigen Vpn nicht alle oben genannten Bestimmungen durchgeführt werden.

Vp	Temp. °C	rel. Feuchte	Ventilation
1	19,0	50%	50%
2	20,0	50%	50%
3	21,0	50%	50%
4	20,0	50%	50%
5	19,0	50%	50%
6	19,0	50%	50%
7	18,0	50%	50%
8	20,0	60%	50%
9	18,0	50%	50%
10	18,0	50%	50%
11	18,0	50%	50%
12	18,0	50%	50%

Tab. 2. Lufttemperatur, relative Luftfeuchtigkeit und Ventilation in der vollklimatisierten und schallabgeschirmten Kammer. Die Temperatur wurde nach den individuellen Wünschen der Vpn zwischen 18°C und 21°C eingestellt. Die relative Luftfeuchtigkeit wurde bei Vp 8 auf speziellen Wunsch hin von 50% auf 60% erhöht.

IV. AUSWERTUNGSMETHODEN

1. Visuelle Auswertung

Die Auswertung erfolgte visuell nach den im Manual von RECHTSCHAFFEN und KALES zugrundegelegten Kriterien. Das Manual unterscheidet folgende Schlafstadien (74):

1. Stadium W: Wachzustand: α-Rhythmus und/oder flache Wellen mit geringer Amplitude (Niedervoltage) und gemischter Frequenz.

2. " 1: Einschlafstadium: Relativ flache Wellen gemischter Frequenz .

3. " 2: Leichter Normalschlaf: Spindeln mit einer Frequenz von 12-14 Hz und K-Komplexen auf dem Hintergrund flacher Wellen gemischter Frequenz.

4. " 3: Mittelschwerer Normalschlaf: Langsame Wellen mit einer Frequenz von 2 Hz und langsamer, Amplitude $>75\ \mu V$, 20 bis 50% Anteil langsamer Wellen in einem festgelegten Intervall.

5. " 4: Tiefer Normalschlaf: Langsame hohe Wellen wie in Stadium 3, jedoch mit einem Anteil von über 50%.

6. " REM: Traumschlaf: EEG-Aktivität ähnlich Stadium 1, verbunden mit schnellen Augenbewegungen, geringer Muskeltonus.

7. " MT: Movement-Time: Perioden, die eine Auswertung auf Grund von Muskelartefakten und Übersteuerung des Verstärkers, hervorgerufen durch Bewegung der VP, nicht zulassen.

Zusätzlich zu den von RECHTSCHAFFEN und KALES festgelegten Stadien wurde für die Auswertung noch ein Stadium eingeführt, das die Zeitabschnitte definiert, während deren keine Aufzeichnung erfolgen konnte. Es wurde mit RD (Recording deficit) bezeichnet. Solche Perioden traten aus technischen Gründen wie Farbpapierwechsel, Kanalumstellung oder seitens der Vp wegen Aufsuchens der Toilette ein.

Das Aktogramm wurde nicht eigens ausgewertet, ging aber indirekt in die Auswertung mit ein, da es eine bessere Beurteilung des EMG ermöglichte.

Das Manual von RECHTSCHAFFEN und KALES (74) schlägt eine Auswertung in Zeitintervallen von 20 oder 30 Mi-

nuten vor. Findet innerhalb dieses Intervalls ein Schlafstadienwechsel statt, wird das Schlafstadium mit über 50% gewertet.

Für die Auswertung erwies sich eine Papiervorschubsgeschwindigkeit von 10 mm/sec als günstig, da damit ein Blatt Registrierpapier das Zeitintervall von 30 sec erfaßte. Da pro Blatt EEG-Papier ein Schlafstadium bestimmt wurde, ergibt sich ein Analysenintervall von 30 sec. Die Auswertung erfolgte von Registrierbeginn an bis zur 1. halben Minute des spontanen Erwachens, so daß alle Versuchsnächte mit Schlafstadium W bzw. MT enden. Der Grund, daß einige Registrierungen mit Stadium MT enden, ist darin zu sehen, daß manche VPn sofort nach dem Aufwachen die Klingel oder das Telephon betätigten, und dadurch die Aufzeichnung durch Muskeltonus überlagert wurde. Dies stellt definitionsgemäß Stadium MT dar.

Die pro Blatt EEG-Papier bestimmten Schlafstadien wurden auf Lochkarten übertragen. Zusätzlich wurde noch die Dauer der einzelnen Schlafzyklen berechnet. Der 1. Zyklus umfaßt die Zeit von Registrierbeginn bis Ende der 1. REM-Phase. Die weiteren Zyklen sind als Zeitraum zwischen Ende der letzten und Ende der folgenden REM-Periode bzw. Registrierende definiert. Kurze Unterbrechungen der REM-Perioden wurden nicht als eigene Zyklen gewertet.

Die gesamten Daten wurden dem Großrechner TR 440 des Leibniz-Rechenzentrums der Bayr. Akademie der Wissenschaften eingegeben und zeichnerisch und rechnerisch ausgewertet.

2. Zeichnerische Auswertung

a) Schlaftiefenkurven

Der Rechner TR 440 fertigte aus den eingegebenen Daten auf einem Benson-Plotter Computerzeichnungen an.* Die Schlaftiefenkurven der 12 Vpn sind in Abbildung 1-12 abgedruckt. Die 1. der beiden Kurven jeder Abbildung entspricht dem Schlaf nach Placebogabe (Bedingung I), die 2. untere Kurve dem Schlaf nach Verabreichung von CG 3033 (Bedingung II). Unter den Kurven ist jeweils die Nummer der Vp, die Bedingung, das Datum, der Beginn und das Ende der Registrierung angegeben.

Auf der Ordinate sind die Schlafstadien 0-IV und MT von oben nach unten eingetragen. Stadium 0 ist mit Wachstadium W gleichzusetzen. Die Abszisse gibt die Zeit in Stunden ab Registrierbeginn an. Das Stadium MT wird durch senkrechte Striche auf der Abszisse und entsprechende Intervalle in der Kurve markiert. Eine Verdickung der Abszissenlinie zeigt ein Registrierdefizit (RD) an, d.h. die Zeit, in der aus technischen Gründen oder aus Gründen seitens der Vp keine Aufzeichnung möglich war. Entsprechend findet sich in der Schlaftiefenkurve eine Unterbrechung.

Das Stadium REM wurde auf der Ordinate nicht eigens aufgetragen. Es wird durch Verdickung der Kurve in Höhe von Schlafstadium 1 dargestellt. In der Linie über der Schlaftiefenkurve ist die Dauer der einzelnen Zyklen in Minuten angegeben.

b) Summenkurven

Bei den in Abb. 13-24 dargestellten Computerzeichnungen handelt es sich um Summenkurven, in denen die Ergebnisse aller Versuchsnächte zusammengefaßt sind. Die Kurven wurden durch eine übergreifende Fünfermittelung geglättet.

Die Kurvenverläufe der beiden Bedingungen sind übereinander projiziert. Wie bei den Schlaftiefenkurven entspricht auch hier Bedingung I der Nacht nach Placebogabe, Bedingung II der Nacht nach Gabe von CG 3033. Die dickere der beiden Linien kennzeichnet Bedingung I, die dünnere analog Bedingung II. Bei allen Kurven ist auf der Abszisse die Zeit ab Registrierbeginn in Stunden aufgetragen. Die Ordinate stellt eine Prozentskala dar. Damit kann aus dem Kurvenverlauf die jeweilige durchschnittliche, prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines Schlafstadiums bzw. eines anderen Ereignisses zu jedem Zeitpunkt entnommen werden.

---

*Die Programme wurden von Dr. med. W. Ehrenstein (Institut für Arbeitsphysiologie, Technische Universität München) entwickelt.

Die beiden Rechtecke am rechten Ende der Abszisse geben den prozentualen Anteil eines Schlafstadiums, bezogen auf die Gesamtregistrierzeit, an. Das 1., mit einer dünnen Linie gezeichnete Rechteck entspricht Bedingung II, das 2., mit einer dicken gesternten Linie versehene Bedingung I.

An der linken Seite vor jeder Zeichnung findet sich die Angabe des jeweiligen Stadiums in Zahlen bzw. Buchstaben. Die gesamte registrierte Zeit in den Nächten einer Bedingung ist in der mit TSR (total sleep recording) bezeichneten Kurve angegeben (s. Abb. 13). Der stufenförmige Abfall am Ende der Kurve kennzeichnet die verschieden lange Registrierzeit in den einzelnen Nächten. Gelegentlich vorkommende Einbrüche der Kurve sind auf das Registrierdefizit zurückzuführen.

Den Kurven in Abb. 14-20 ist die prozentuale Häufigkeit des Auftretens der Schlafstadien 0-4, REM, und MT in der Placebo- und Medikamentennacht zu entnehmen. Die mit CSS (changes of sleep stages) benannte Kurve gibt Auskunft über die Häufigkeit der Schlafstadienwechsel (s. Abb. 21). In den beiden mit 1+2 und 3+4 bezeichneten Kurven (Abb. 22, 23) sind die leichten Schlafstadien 1 und 2 und die tiefen Schlafstadien 3 und 4 (Δ-Schlaf) eigens zusammengefaßt.Die mit RD (recording deficit) beschriftete Kurve (s. Abb. 24) gibt das Registrierdefizit in den Nächten an. Sie verhält sich spiegelbildlich zu der Kurve TSR.

3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit 2 verschiedenen Tests durchgeführt:
1. WILCOXON-Test für Paardifferenzen
2. STUDENT-T-Test für Paardifferenzen

Beide Tests eignen sich für den Vergleich zweier abhängiger Stichproben (78). Der T-Test setzt eine Normalverteilung der Ausgangsdaten voraus, während sich der WILCOXON-Test auch bei nicht normal verteilten Stichproben anwenden läßt. Für normal verteilte Stichproben ist der WILCOXON-Test jedoch weniger wirksam. Beide Tests bilden aus den Mittelwerten der Wertepaare Differenzen und prüfen die Nullhypothese, daß diese Stichprobe der Differenzen nicht signifikant von Null abweicht. Paare mit gleichen Einzelwerten werden im WILCOXON-Test eliminiert, so daß die Anzahl der Wertepaare bei Nulldifferenz einzelner Proben abnimmt. Bei 6 Wertepaaren beträgt das höchst mögliche Signifikanzniveau 5%. Beim T-Test bleibt auch bei gleichen Einzelwerten die Anzahl der geprüften Wertepaare gleich. Damit reagiert der T-Test, vorausgesetzt es liegt eine Normalverteilung vor, bei kleinerer Anzahl der Wertepaare empfindlicher.

Da nicht eigens geprüft wurde, ob eine Normalverteilung vorliegt, wurden beide Tests angewendet. Beiden Tests wurde eine zweiseitige Fragestellung zugrundegelegt.

In der statistischen Berechnung mit dem WILCOXON-Test wurde das Signifikanzniveau s in Prozent angegeben. Ein Signifikanzniveau von 0 bedeutet nicht signifikant. Dem Prüfprogramm lag eine Tabelle mit kritischen Werten zugrunde. In der besten zugänglichen Tabelle betrug das höchste Signifikanzniveau des WILCOXON-Testes 1%.

In den statistischen Berechnungen mit dem T-Test wurde die Signifikanz p berechnet. Das höchste Signifikanzniveau des T-Testes beträgt 1/100% ($p \leq 0{,}0001$). Der Signifikanz $p \leq 0{,}01$ (1%) des T-Testes entspricht das höchst mögliche Signifikanzniveau des WILCOXON-Tests von 1%.

Im folgenden sind die möglichen Signifikanzen für beide Tests zusammengestellt:

T-Test		WILCOXON-Test	
$p \leq 0{,}0001$	(1/100%)		hochsignifikant
$p \leq 0{,}001$	(1/10%)		"
$p \leq 0{,}005$	(1/2%)		"
$p \leq 0{,}01$	(1%)	$s \leq 1$	"

T-Test			WILCOXON-Test	
$p \leq 0,02$	(2%)	≙	$s \leq 2$	signifikant
$p \leq 0,05$	(5%)	≙	$s \leq 5$	wahrscheinlich signifikant
$p \leq 0,1$	(10%)	≙	$s \leq 10$	nicht signifikant
$p \leq 0,5$	(50%)	≙	$s=0$	nicht signifikant (mehr als 2 Wertepaare)
$p \leq 1,0$	(100%)			nicht signifikant (weniger als 2 Wertepaare)

Sämtliche statistischen Berechnungen wurden in zwei Versionen vorgenommen. In Version 1 wurden die Berechnungnen auf die gesamte Registrierzeit bezogen, in Version 2 auf die Schlafzeit. Als Beginn der Schlafzeit wurde das erste Auftreten des Schlafstadiums 2 oder des nächstfolgenden tieferen Schlafstadiums definiert. Damit wurde die gesamte primäre Wach- und Einschlafphase aus der Berechnung ausgeklammert. Dies erfolgte deshalb, da diese Phasen von vielen unkontrollierbaren Faktoren beeinflußt werden und das individuelle Einschlafverhalten verschieden ist. Es wurde davon ausgegangen, daß nach Erreichen des Stadium 2 der Schlaf seinen physiologischen Ablauf nimmt, und einwirkende störende Faktoren für alle Bedingungen etwa konstant bleiben. Durch die Berechnung auf die reine Schlafzeit konnte auch vermieden werden, daß feine signifikante Unterschiede durch eine Verschiebung der Schlaftiefenkurven gegeneinander, infolge der verschieden langen Dauer der primären Wach- und Einschlafphase, verdeckt werden.

Die Überlegung für die statistische Berechnung auf die gesamte Registrierzeit ging dahin, ob das Medikament die primäre Wach- und Einschlafphase bei Verabreichung der Charge etwa 20 Minuten vor Beginn des Zubettgehens beeinflußt.

Die Mittelwerte, die Mittelswertdifferenzen und die Signifikanzen wurden für alle Schlafstadien in verschiedenen Intervallen berechnet. In den einzeln untersuchten Intervallen ist die Häufigkeit des Vorkommens eines Schlafstadiums von Registrierbeginn an bis zur 7. Stunde für jede Stunde einzeln geprüft.Des weiteren wurden mehrere Stunden zusammengefaßt und anschließend die statistischen Berechnungen vorgenommen. In diesen aufsummierten einzelnen Intervallen wurden jeweils die Zeiträume 1.-2., 1.-3., 1.-4., 1.-5., 1.-6., 1.-7. Stunde einzeln geprüft. Mit der statistischen Berechnung auf die Gesamtnacht ergeben sich so für ein Schlaf-

stadium in jeder einzelnen Version jeweils 14 verschiedene statistische Berechnungen. In den Tabellen 5-16 sind für jedes Schlafstadium die Mittelwerte (M 1,M 2), die Mittelswertdifferenz (M 1 - M 2) und die Signifikanzberechnungen des WILCOXON- und T-Tests einmal für die gesamte Registrierzeit und einmal für die Schlafzeit in den untersuchten Intervallen zusammengestellt. Die Zahlenangaben der Mittelwerte drücken die durchschnittliche Anzahl von Minuten, die ein Schlafstadium innerhalb eines Zeitintervalls einnimmt, aus. Mittelwert 1 bezieht sich auf die Placebo-, Mittelwert 2 analog auf die Medikamentennacht. Eine negative Mittelswertdifferenz besagt, daß ein Schlafstadium in der Medikamentennacht im Vergleich zur Placebonacht um die entsprechende Anzahl in Minuten zunimmt. Die Mittelwerte und Mittelswertdifferenzen für die zusammengefaßten Schlafstadien 1+2 und 3+4 sind infolge eines Programmierfehlers in halben Minuten statt in Minuten angegeben.

C. E R G E B N I S S E

I. SCHLAFTIEFENKURVEN

In Abbildung 1-12 (S. 40-45) sind die 24 Schlaftiefenkurven der Vpn dargestellt. Da sich der Zeitpunkt des Zubettgehens nach den individuellen Schlafgewohnheiten der Vp richtete, ergeben sich für den Registrierbeginn unterschiedliche Zeiten zwischen 22.15 Uhr (Vp 2/II) und 0.55 (Vp 4/I). Eine größere Zeitdifferenz zwischen dem Registrierbeginn in der Placebo- und Medikamentennacht liegt bei Vp 2 und 5 (je 27 Minuten) und bei Vp 10 (60 Minuten) vor. Bei allen anderen Vpn beträgt der Zeitunterschied weniger als 10 Minuten.
Mit Ausnahme der Placebonacht der Vp 5 und der Medikamentennacht der Vp 9 beginnen alle Versuchsnächte mit Schlafstadium 0 (s. Abb. 5 und 9). Der Grund, daß bei Vp 5 und 9 die Schlafregistrierung mit Schlafstadium 1 beginnt, ist darin zu suchen, daß diese Vpn bereits innerhalb der 2-4 Minuten, die zur Widerstandsmessung der Elektroden benötigt wurden, einschliefen.
Die Dauer der primären Wach- und Einschlafphase, d.h. die Zeit ab Registrierbeginn bis zum ersten Auftreten von Schlafstadium 2 oder des nächsttieferen Schlafstadiums, liegt zwischen 1 Minute (Vp 5/I) und 50 Minuten (Vp 9/I) (s. Tab. 3). Die größte Zeitdifferenz zwischen Placebo- und Medikamentennacht hinsichtlich der Einschlafzeit zeigt Vp 9 (Nacht I 50 Minuten, Nacht II 3 Minuten). Im Durchschnitt betrug die Dauer der primären Wach- und Einschlafphase in der Medikamentennacht 17 Minuten, in der Placebonacht 19 Minuten.
Ein kurzes Erwachen nach Erreichen des Einschlafstadiums 1 ist bei Vp 7 in der Placebo- und bei Vp 1 und 2 in der Medikamentennacht festzustellen (s. Abb. 1, 2, 7). Zwei Vpn (8, 10) erwachten in der Placebonacht, nachdem sie bereits Schlafstadium 2 erreicht hatten (s. Abb. 8, 10). In der Medikamentennacht ist bei diesen

Vp	Bed.	ges. Reg.-Zeit	Schlafzeit	Einschlafzeit
1	I	8 St. 49 Min.	8 St. 25 Min.	24 Min.
	II	8 St. 46 Min.	8 St. 24 Min.	22 Min.
2	I	8 St. 12 Min.	8 St. 3 Min.	9 Min.
	II	8 St. 46 Min.	8 St. 8 Min.	38 Min.
3	I	8 St. 17 Min.	8 St. 5 Min.	12 Min.
	II	9 St. 8 Min.	8 St. 59 Min.	9 Min.
4	I	7 St. 30 Min.	7 St. 26 Min.	4 Min.
	II	9 St. 38 Min.	9 St. 31 Min.	7 Min.
5	I	8 St. 57 Min.	8 St. 56 Min.	1 Min.
	II	8 St. 40 Min.	8 St. 37 Min.	3 Min.
6	I	7 St. 42 Min.	7 St. 23 Min.	19 Min.
	II	9 St. 40 Min.	9 St. 25 Min.	15 Min.
7	I	8 St. 38 Min.	8 St. 18 Min.	20 Min.
	II	8 St. 42 Min.	8 St. 16 Min.	26 Min.
8	I	9 St. 50 Min.	9 St. 22 Min.	28 Min.
	II	9 St. 37 Min.	9 St. 19 Min.	18 Min.
9	I	8 St. 10 Min.	7 St. 20 Min.	50 Min.
	II	8 St. 54 Min.	8 St. 51 Min.	3 Min.
10	I	10 St. 50 Min.	10 St. 26 Min.	24 Min.
	II	9 St. 14 Min.	8 St. 38 Min.	36 Min.
11	I	10 St. 44 Min.	10 St. 15 Min.	29 Min.
	II	10 St. 23 Min.	10 St. 2 Min.	21 Min.
12	I	10 St. 1 Min.	9 St. 53 Min.	8 Min.
	II	10 St. 35 Min.	10 St. 28 Min.	7 Min.

Tab. 3. Gesamte Registrierzeit, Schlafzeit und primäre Wach- und Einschlafzeit. Als Beginn der Schlafzeit wurde das erste Auftreten von Schlafstadium 2 oder des nächsttieferen Schlafstadiums festgelegt. Im Durchschnitt betrug die gesamte Registrierzeit in der Placebonacht 8 Stunden und 55 Minuten, in der Medikamentennacht 9 Stunden und 17 Minuten. Für die Schlafzeit ergibt sich eine Dauer von 8 Stunden und 36 Minuten in der Placebonacht und 9 Stunden in der Medikamentennacht. Die Dauer der primären Wach- und Einschlafphase verkürzte sich im Schnitt von 19 Minuten in der Placebonacht auf 17 Minuten in der Medikamentennacht.

zwei Vpn der Einschlafprozess nicht gestört.
Die Mehrzahl der Vpn erreicht Schlafstadium 4 innerhalb der 1. Stunde ab Registrierbeginn und zeigt damit das typische Schlafverhalten. Abweichungen finden sich bei Vp 2 in der 2. Nacht und bei Vp 8 und 9 in der 1. Nacht (s. Abb. 2, 8, 9). Vp 2 und 9 erreichen jedoch noch im 1. Schlafzyklus Stadium 4, wogegen bei Vp 8 das Tiefschlafstadium erst nach 5 1/2 Stunden im 3. Schlafzyklus auftritt. In der Medikamentennacht erscheint Schlafstadium 4 bei dieser Vp bereits im 1. Zyklus.

Die Gesamtregistrierdauer variiert von etwas über 7 1/2 Stunden bei Vp 4/I bis zu fast 11 Stunden bei Vp 10 (s. Tab. 3). Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, Daß Vp 10 nach 10 Stunden 45 Minuten Schlaf in der Placebonacht geweckt werden mußte, da aus technischen Gründen eine längere Registrierzeit als 11 Stunden nicht möglich war. Vergleicht man die Schlafdauer, d. h. die Gesamtregistrierzeit abzüglich der primären Wach- und Einschlafphase, in den beiden Nächten miteinander, so schlafen in der Medikamentennacht 5 Vpn länger und 3 kürzer als in der Placebonacht (s. Tab. 3). 4 Vpn schlafen in beiden Nächten etwa gleich lang; die Differenz beträgt nicht mehr als 5 Minuten. Der größte Unterschied findet sich bei Vp 4, 6 und 9 mit einer Verlängerung der Schlafzeit in der Medikamentennacht um rund 2 Stunden (Vp 4 und 6) bzw. um 1 1/2 Stunden (Vp 9) und bei Vp 10 mit einer Verkürzung der Schlafzeit unter Bedingung II um rund 1 3/4 Stunden. Bei allen anderen Vpn beträgt der Zeitunterschied weniger als eine Stunde. Im Durchschnitt ergibt sich für die Placebonacht eine Schlafzeit von 8 Stunden 36 Minuten, in der Medikamentennacht von genau 9 Stunden.
In Tabelle 4 sind die Zeitspannen bis zum Auftreten der 1. REM-Periode in Minuten zusammengestellt. Diese REM-Latenzzeit wurde vom ersten Auftreten des Schlafstadiums 1 an berechnet.

Vp	Bed.	REM-Latenz	Differenz	Zahl der REM-Phasen
1	I	113	+28	5
	II	85		5
2	I	152	+75	4
	II	77		4
3	I	110	-63	4
	II	173		4
4	I	173	+86	3
	II	87		5
5	I	78	-72	6
	II	150		4
6	I	150	+ 5	3
	II	145		5
7	I	143	+67	5
	II	76		6
8	I	61	-30	5
	II	91		5
9	I	109	+49	4
	II	60		6
10	I	79	-14	6
	II	93		5
11	I	146	+65	6
	II	81		7
12	I	77	+11	5
	II	66		6

Tab. 4 . REM-Latenz in Minuten und Anzahl der REM-Perioden.Die REM-Latenz wurde vom ersten Auftreten des Schlafstadiums 1 an berechnet. Bei 8 Vpn tritt die 1. REM-Phase in der Medikamentennacht früher auf, bei 4 Vpn in der Placebonacht. Im Durchschnitt erfolgt der Eintritt der 1. REM-Periode in der Medikamentennacht um 17 Minuten früher. Die Anzahl der REM-Phasen bleibt bei 4 Vpn in beiden Nächten gleich. 6 Vpn haben in der Medikamentennacht mehr Traumphasen.

Unter Medikamentengabe tritt bei 8 Vpn die erste Traumphase früher ein als in der Placebonacht, wobei diese Differenz bei 4 Vpn (2, 4, 7, 11) mehr als eine Stunde beträgt. Bei 4 Vpn erscheint die erste Traumphase in der Medikamentennacht später, bei 2 davon (Vp 3 und 5) ebenfalls mit einer Differenz von mehr als einer Stunde. Die Differenz zwischen beiden Registriernächten beträgt im Durchschnitt +17.Das bedeutet, daß die 1. REM-Periode in der Medikamentennacht im Schnitt um 17 Minuten früher auftritt.
Bei 3 der Vpn (3, 5, 10) mit später auftretender Traumphase in der Medikamentennacht ist die Dauer der ersten REM-Periode im Vergleich zur Placebonacht verlängert, während sich bei den Vpn mit früher einsetzender Traumphase in der 2. Nacht eine deutliche Verlängerung der ersten REM-Periode nur bei Vp 12 zeigt (s. Abb. 3, 5, 10, 12).
Die Anzahl der Traumphasen bleibt bei 4 Vpn für beide Nächte gleich. 6 Vpn (4, 6, 7, 9, 11, 12) weisen in der 2. Nacht ein bis zwei Traumphasen mehr auf als in der Placebonacht. Lediglich bei 2 Vpn (5, 10) ist die Anzahl der REM-Perioden in der Medikamentennacht geringer. Bei allen Vpn ist eine Häufung und Verlängerung der REM-Phasen in der zweiten Hälfte der Nacht zu erkennen.
Untersucht man die Häufigkeit des Erwachens während der Nacht, d. h. das kurzzeitige Auftreten von Wachstadium 0, zeigt sich, daß 5 Vpn (1, 2, 7, 8, 9) in der Medikamentennacht weniger oft erwachen (s. Abb. 1, 2, 7, 8, 9). Bei 6 Vpn (3, 4, 5, 10, 11, 12) lassen sich in der Häufigkeit des Erwachens unter beiden Bedingungen keine wesentlichen Unterschiede feststellen (s. Abb. 3, 4, 5, 10, 11, 12). Nur bei einer Vp (6) sind in der 2. Hälfte der Medikamentennacht mehr Wachphasen festzustellen (s. Abb. 6). Die Häufigkeit des Erwachens ist also bei der Hälfte der Vpn in der Medikamentnnacht deutlich reduziert.
Bei 5 Vpn lassen sich keine großen Unterschiede erkennen.

Vp 1

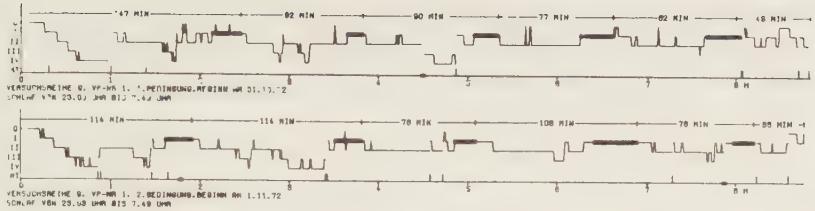


Abb. 1. Schlaftiefenkurven der Vp 1. Obere Kurve: Placebonacht (Bedingung I), Untere Kurve: Medikamentennacht (Bedingung II). O: Wachstadium O, I-IV: Schlafstadien 1-4, MT: Körperbewegungen (durch senkrechte Striche auf der Abszisse markiert). Stadium REM wird durch eine Verdickung der Linie in Höhe von Schlafstadium 1 gekennzeichnet. Eine Verdickung der Abszissenlinie zeigt ein Registrierdefizit (RD) an. Über der Kurve ist die Dauer der einzelnen Schlafzyklen angegeben.

Vp 2

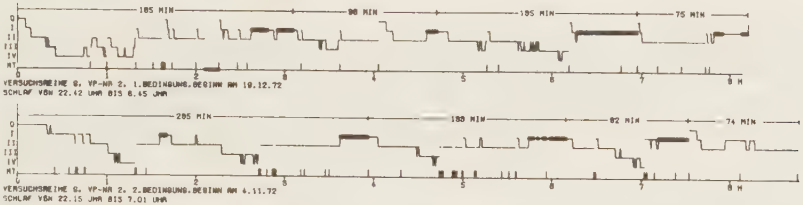


Abb. 2. Schlaftiefenkurven der Vp 2. Erläuterungen s. Abb. 1.
Die Vp erwacht in der Placebonacht häufiger. Die 1. REM-Periode tritt in der Medikamentennacht etwa um 1 Stunde früher auf. Schlafstadium 4 wird unter Bedingung II später erreicht.

Vp 3

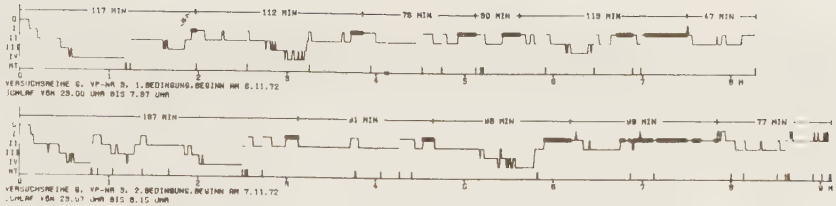


Abb. 3. Schlaftiefenkurven der Vp 3. Erläuterungen s. Abb. 1. Der Eintritt der 1. REM-Phase erfolgt in der Medikamentennacht später. Unter Bedingung II tritt noch eine 3. Tiefschlafphase in der 6. Stunde auf.

Vp 4

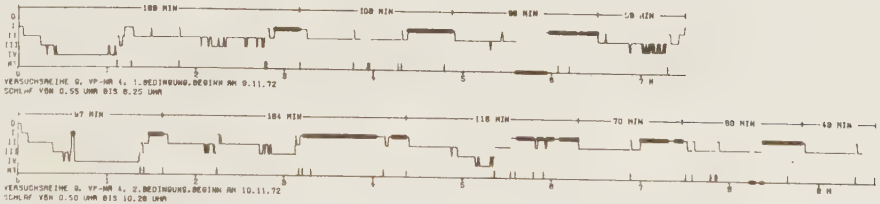


Abb. 4. Schlaftiefenkurven der Vp 4. Erläuterungen s. Abb. 1. Die Schlafdauer ist in der Medikamentennacht um über 2 Stunden verlängert. Die REM-Zacke in der 1. Registrierstunde ist nicht als REM-Phase anzusehen, sondern auf einen Übertragungsfehler bei der Auswertung zurückzuführen. Dieser Fehler wurde vor den statistischen Berechnungen korrigiert.

Vp 5

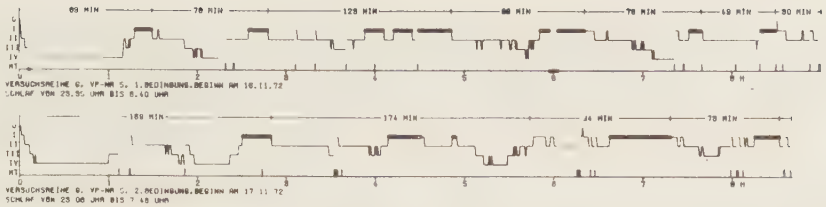


Abb. 5. Schlaftiefenkurven der Vp 5. Erläuterungen s. Abb. 1. Die Vp schläft in beiden Nächten sehr schnell ein. In der Placebonacht treten mehr REM-Perioden auf.

Vp 6

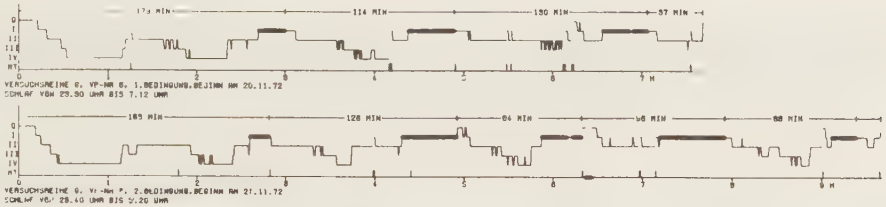


Abb. 6. Schlaftiefenkurven der Vp 6. Erläuterungen s. Abb. 1. Unter Bedingung II ist die Schlafdauer um etwa 2 Stunden verlängert. In der Medikamentennacht tritt in der 9. Stunde noch Tiefschlafstadium 4 auf.

Vp 7

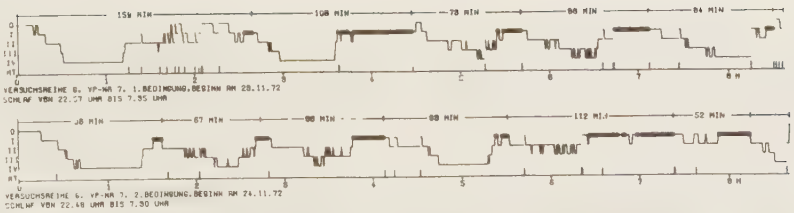


Abb. 7. Schlaftiefenkurven der Vp 7. Erläuterungen s. Abb. 1. In der Placebonacht erwacht die Vp nach dem Einschlafen nochmals. Unter Bedingung II treten die ganze Nacht durch keine Wachphasen auf. Die 1. REM-Periode erscheint in der Medikamentennacht früher.

Vp 8

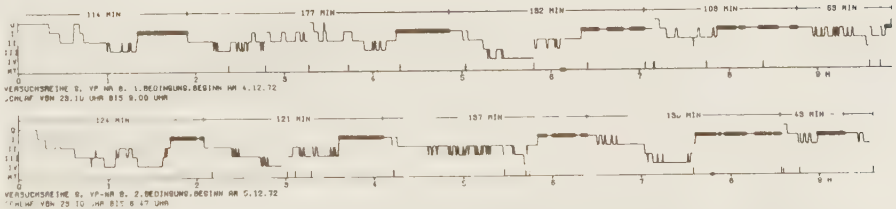


Abb. 8. Schlaftiefenkurven der Vp 8. Erläuterungen s. Abb. 1. Die 1. Tiefschlafphase tritt in der Placebonacht erst in der 6. Stunde auf. Die Vp erwacht unter Bedingung I häufiger.

Vp 9

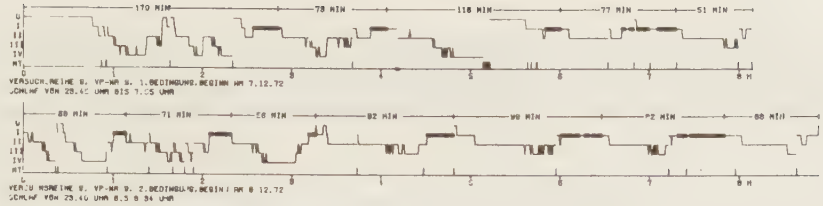


Abb. 9. Schlaftiefenkurven der Vp 9. Erläuterungen s. Abb. 1. Vp 9 liegt in der Placebonacht sehr lange wach. Wachphasen sind unter Bedingung I insgesamt vermehrt. In der Medikamentennacht treten 2 REM-Perioden mehr auf.

Vp 10

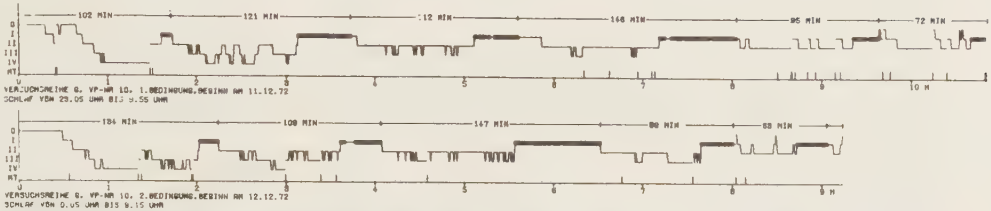


Abb. 10. Schlaftiefenkurven der Vp 10. Erläuterungen s. Abb. 1. Die Schlafdauer ist in der Medikamentennacht um etwa 1 3/4 Stunden verkürzt. Die Vp erwacht in der Placebonacht nach dem Einschlafen nochmals.

Vp 11

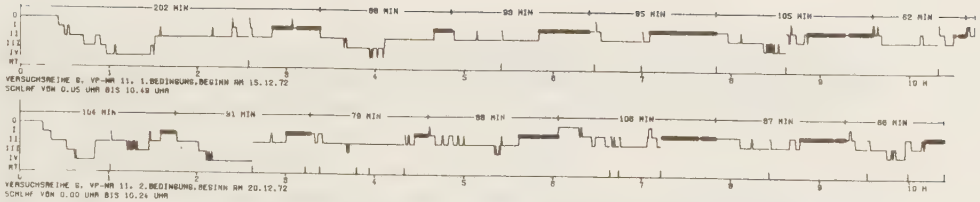


Abb. 11. Schlaftiefenkurven der Vp 11. Erläuterungen s. Abb. 1. Die 1. REM-Periode tritt in der Medikamentennacht deutlich früher auf. Wachphasen sind in der Placebonacht häufiger. Unter Bedingung II sind mehr Körperbewegungen zu beobachten.

Vp 12

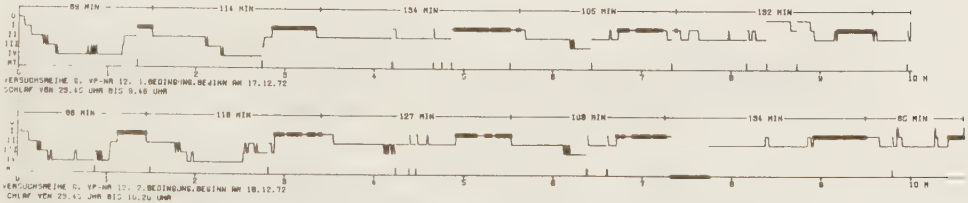


Abb. 12. Schlaftiefenkurven der Vp 12. Erläuterungen s. Abb. 1. Im Verlauf der Kurve lassen sich zwischen den beiden Nächten keine großen Unterschiede erkennen. Lediglich in der 9. Stunde der Placebonacht ist eine längerdauernde Wachphase zu sehen.

II. SUMMENKURVEN UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die geglätteten Summenkurven, denen die prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines Schlafstadiums oder eines anderen Erzeugnisses während der Nacht zu entnehmen ist, sind in den Abbildungen 13-24 dargestellt. Die Mittelwerte (M 1, M 2), die Mittelwertdifferenzen (M 1 - M 2) und die Berechnungen der Signifikanz wurden für jedes Schlafstadium einzeln zusammengestellt (s. Tab. 5-16).

1. Gesamtregistrierzeit bzw. Schlafzeit (TSR)

Die gesamte Registrierzeit verlängerte sich in der Medikamentennacht im Vergleich zur Placebonacht um 4,1%. Die gesamte Registriermenge in der Placebonacht wurde für alle Summenkurven als Vergleichswert genommen und mit 100% festgesetzt (s. Abb. 13).

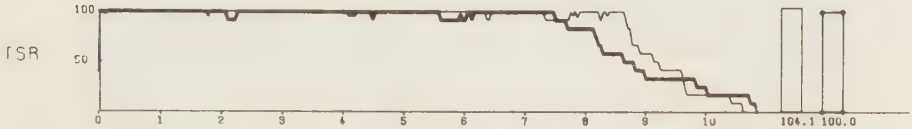


Abb. 13: Summenkurve TSR (total sleep recording) der gesamten Registrierzeit. Der Kurve ist zu jedem Zeitpunkt ab Registrierbeginn die prozentuale Häufigkeit, mit der in allen Versuchsnächten einer Bedingung eine Registrierung durchgeführt wurde, zu entnehmen. Die dickere der beiden Kurven entspricht Bedingung I, d.h. der Placebonacht, die dünnere Bedingung II, d.h. der Medikamentennacht. Die Einbrüche in der Kurve bei 100% sind durch das Registrierdefizit bedingt. Die Fläche zwischen der Kurve und der Abszisse ist ein Maß für die insgesamte registrierte "Schlafmenge". In den beiden Rechtecken am Ende der Kurven ist zum Vergleich der beiden Bedingungen die gesamte "Registriermenge" in einem Säulendiagramm dargestellt. Das 1. Rechteck entspricht Bedingung II, das 2., gesternte Bedingung I.

Die übereinanderprojizierten Summenkurven der beiden Bedingungen verlaufen bis zu 7 1/2 Stunden ab Registrier-

beginn abszissenparallel und deckungsgleich bei 100% (s. Abb. 13). Die gelegentlichen Einbrüche in der Kurve sind auf das unterschiedliche Registrierdefizit zurückzuführen. Der Verlauf der Kurve bei 100% bis zu 7 1/2 Stunden bedeutet, daß in allen Versuchsnächten mindestens 7 1/2 Stunden lang registriert wurde. Der stufenförmige Abfall nach 7 1/2 Stunden charakterisiert die verschieden lange Registrierdauer bei den einzelnen Vpn.

In der Placebonacht beträgt die kürzeste Registrierzeit 7 Stunden 30 Minuten und die längste 10 Stunden 50 Minuten. Für die Medikamentennacht ergibt sich als kürzeste Registrierdauer 8 Stunden 40 Minuten und als längste 10 Stunden 35 Minuten. Durchschnittlich wurde in der Placebonacht 8 Stunden 55 Minuten, in der Medikamentennacht 9 Stunden 17 Minuten, also 22 Minuten länger, registriert. Die Gesamtregistrierzeit abzüglich der primären Wach- und Einschlafphase , die als Schlafzeit definiert wurde, verlängert sich im Mittel um 24 Minuten (s. Tab. 5).

Die Zunahme der Registrier- und Schlafzeit ist weder im WILCOXON- noch im T-Test signifikant. In der 1.-6. Stunde wurde im WILCOXON-Test für die gesamte Registrierzeit ein wahrscheinlich signifikanter ($p \leq 0,05$), für die Schlafzeit ein signifikanter ($p \leq 0,02$) Unterschied in beiden Nächten berechnet (s. Tab. 5). Diese Signifikanz ist nur durch das unterschiedliche Registrierdefizit bedingt.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	59,9583	60,0000	-0,0417	1,0000	0,0000	59,9583	60,0000	-0,0417	1,0000	0,0000
2. St.	60,0000	59,8750	0,1250	1,0000	0,0000	59,7500	59,8750	-0,1250	0,5000	0,0000
3. St.	59,2083	60,0000	-0,7917	1,0000	0,0000	59,4583	60,0000	-0,5417	1,0000	0,0000
4. St.	60,0000	60,0000	0,0000	1,0000	0,0000	59,8333	60,0000	-0,1667	0,5000	0,0000
5. St.	59,6667	60,0000	-0,3333	0,5000	0,0000	59,8333	60,0000	-0,1667	1,0000	0,0000
6. St.	58,1250	60,0000	-1,8750	0,5000	0,0000	57,8750	60,0000	-2,1250	0,5000	0,0000
7. St.	59,6250	59,6250	0,0000	0,5000	0,0000	59,8750	59,6250	0,2500	0,5000	0,0000
Gesamt	535,0417	557,0417	-22,0000	0,5000	0,0000	516,3750	540,2083	-23,8333	0,5000	0,0000
1.-2. St.	119,9583	119,8750	0,0833	0,5000	0,0000	119,7083	119,8750	-0,1667	0,5000	0,0000
1.-3. St.	179,1667	179,8750	-0,7083	0,5000	0,0000	179,1667	179,8750	-0,7083	0,5000	0,0000
1.-4. St.	239,1667	239,8750	-0,7083	0,5000	0,0000	239,0000	239,8750	-0,8750	0,5000	0,0000
1.-5. St.	298,8333	299,8750	-1,0417	0,5000	0,0000	298,8333	299,8750	-1,0417	0,5000	0,0000
1.-6. St.	356,9583	359,8750	-2,9167	0,5000	5,0000	356,7083	359,8750	-3,1667	0,1000	2,0000
1.-7. St.	416,5833	419,5000	-2,9167	0,5000	10,0000	416,5833	419,5000	-2,9167	0,5000	10,0000

Tab. 5. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für die gesamte Registrierzeit bzw. Schlafzeit (TSR). Mittelwert 1 (M 1): Placebonacht, Mittelwert 2 (M 2): Medikamentennacht. Mittelwerte und Mittelwertsdifferenzen in Minuten. T-Test: Signifikanz p≤, WILCOXON-Test: Signifikanz s in Prozent.

2. Schlafstadium 0 (Wachstadium)

Der prozentuale Anteil der Wachphasen an der gesamten Registrierzeit nahm von 5% in der Placebonacht auf 3,1% in der Medikamentennacht ab (s. Abb. 14). Dies entspricht einer Verminderung von 38%, die jedoch nicht signifikant ist (p 0,1). Im Durchschnitt trat in der Medikamentennacht Wachstadium 0 um insgesamt 10 Minuten weniger auf (s. Tab. 6).

Abb. 14: Summenkurve des Wachstadiums 0. (Erläuterungen s. Abb. 13) Innerhalb der 1. Registrierstunde nimmt die Häufigkeit des Wachstadiums 0 von nahezu 100% auf 0% ab. In der Placebonacht ist Wachstadium 0 in der 1. Stunde 15 Minuten länger zu beobachten. Während der 2. und 3. Stunde der Medikamentennacht treten keine Wachphasen auf.

Betrachtet man den Kurvenverlauf, erkennt man, daß ein großer Teil der Wachphasen auf die erste halbe Stunde ab Registrierbeginn fällt. Die Kurve der Bedingung II verläuft bereits nach 30 Minuten bei 0%. Unter Bedingung I ist Wachstadium 0 erst etwa 15 Minuten später nicht mehr nachzuweisen. Das bedeutet, daß alle Vpn in der Medikamentennacht nach 20 Minuten eingeschlafen waren, in der Placebonacht dagegen erst nach 45 Minuten. Ein Teil der Vpn liegt also in der Placebonacht länger wach als in der Medikamentennacht. Berechnet auf die gesamte 1. Stunde tritt Wachstadium 0 in der Placebonacht durchschnittlich 4 Minuten länger auf. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Bis zu 1 1/2 Stunden Registrierzeit wird unter beiden Bedingungen kein Wachstadium 0 mehr beobachtet. In der Medikamentennacht fehlen auch während der 2. und 3. Stunde Wachphasen völlig.

Bis zur 6. Stunde ist der Anteil der Wachperioden in der Placebonacht gegenüber der Medikamentennacht für jede einzelne Stunde vermehrt. Erst in der 7. Stunde bzw. in der 6. Stunde, bezogen auf die Schlafzeit, wird der Anteil in der Medikamentennacht größer. Betrachtet man die Signifikanzen, wird der Wert der Berechnung auf die Gesamtregistrier- und die Schlafzeit deutlich. Während sich bei der Berechnung auf die gesamte Registrierzeit in sämtlichen Zeitintervallen keine signifikante Unterschiede ergeben ($p \leq 0,1$), wurde für die Schlafzeit in der 1.-2., 1.-3. Stunde jeweils eine wahrscheinliche signifikante ($p \leq 0,05$), in der 1.-4. Stunde eine signifikante ($p \leq 0,02$) und in der 1.-5. Stunde wieder eine wahrscheinlich signifikante Abnahme ($p \leq 0,05$) der Wachperioden in der Medikamentennacht berechnet (s. Tab. 6).

Im WILCOXON-Test ist bei Prüfung der Einzelstunden keine Signifikanz zu erwarten, da die Anzahl der Wertepaare zu gering ist. Da Wachphasen in den ersten Stunden nach dem Einschlafen relativ selten sind, ist anzunehmen, daß bei einigen Vpn während einer Registrierstunde weder in der Placebonacht noch in der Medikamentennacht Wachphasen auftreten. Dadurch nimmt die Anzahl der Wertepaare entsprechend ab. Bei einem größeren Zeitintervall wird die Wahrscheinlichkeit einer Nulldifferenz geringer, sodaß eine Signifikanz eher zu erwarten ist. Das bestätigt auch die Berechnung in Version 2.

In der <u>1.-2., 1.-3. und 1.-4. Stunde der Schlafzeit ist die Abnahme des Wachstadiums 0 in der Medikamentennacht auch im WILCOXON-Test signifikant ($p \leq 0,02$),</u> in der 1.-5. Stunde noch wahrscheinlich signifikant ($p \leq 0,05$). Die Verminderung des Gesamtanteils von Wachstadium 0 in der Medikamentennacht dürfte daher auf die <u>Reduzierung der Wachphasen in den ersten 5 Stunden nach Schlafeintritt</u> zurückzuführen sein.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	15,1250	10,9167	4,2083	0,5000	0,0000	1,7917	0,2917	1,5000	0,5000	0,0000
2. St.	0,9583	0,0000	0,9583	0,1000	0,0000	1,9167	0,0000	1,9167	0,5000	0,0000
3. St.	1,8750	0,0000	1,8750	0,5000	0,0000	0,8750	0,0000	0,8750	0,1000	0,0000
4. St.	0,4583	0,2500	0,2083	0,5000	0,0000	0,4583	0,2500	0,2083	0,5000	0,0000
5. St.	0,7083	0,5417	0,1667	0,5000	0,0000	2,2917	0,6250	1,6667	0,5000	0,0000
6. St.	2,1250	0,0833	2,0417	0,5000	0,0000	0,4583	1,2500	-0,7917	0,5000	0,0000
7. St.	0,8750	1,8333	-0,9583	0,5000	0,0000	0,8750	1,1667	-0,2917	0,5000	0,0000
Gesamt	25,9167	15,5417	10,3750	0,5000	0,0000	13,1250	5,9167	7,2083	0,1000	0,0000
1.-2. St.	15,0833	10,9167	5,1667	0,5000	0,0000	3,7083	0,2917	3,4167	0,0500	2,0000
1.-3. St.	17,9583	10,9167	7,0417	0,5000	0,0000	4,5833	0,2917	4,2917	0,0500	2,0000
1.-4. St.	18,4167	11,1667	7,2500	0,5000	0,0000	5,0417	0,5417	4,5000	0,0200	2,0000
1.-5. St.	19,1250	11,7083	7,4167	0,5000	0,0000	7,3333	1,1667	6,1667	0,0500	5,0000
1.-6. St.	21,2500	11,7917	9,4583	0,5000	0,0000	7,7917	2,4167	5,3750	0,5000	0,0000
1.-7. St.	22,1250	13,6250	8,5000	0,5000	0,0000	8,6667	3,5833	5,0833	0,5000	0,0000

Tab. 6. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für Wachstadium 0. Erläuterungen s. Tab. 5. Signifikante Unterschiede finden sich in der 1.-2., 1.-3. und 1.-4. Stunde der Schlafzeit.

3. Schlafstadium 1 (Einschlafstadium)

Für das Einschlafstadium 1 ergeben sich unter beiden Bedingungen keine wesentlichen Unterschiede. Mit einem prozentualen Anteil von 12% in der Placebonacht und 12,6% in der Medikamentennacht ist dieses Stadium nahezu gleich häufig (s. Abb. 15).

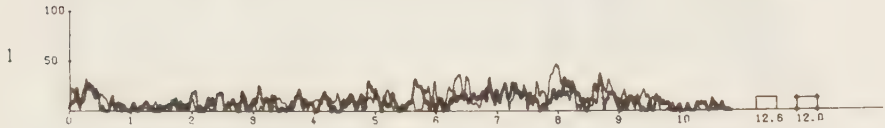


Abb. 15: Summenkurve des Schlafstadiums 1. Während der 2. Registrierstunde ist die Häufigkeit des Schlafstadiums am geringsten. In der 7. Stunde und um die 8. Stunde ist eine vermehrte Häufigkeit unter Bedingung II zu erkennen. (Erläuterungen s. Abb. 13).

In der 7. Stunde läßt sich ein erhöhter Anteil in der Medikamentennacht gegenüber der Placebonacht um 3 Minuten feststellen (s. Tab. 7). Dieser Unterschied ist im WILCOXON-Test in der Berechnung auf die gesamte Registrierzeit signifikant ($p \leq 0,02$), im T-Test wahrscheinlich signifikant ($p \leq 0,05$).
Dieses Ergebnis ist insofern interessant, da ebenfalls in der 7. Stunde, bzw. in der 6. und 7. Stunde bei Berechnung auf die Schlafzeit der Anteil des Wachstadiums 0 in der Medikamentennacht deutlich erhöht ist. Dies ließe sich damit erklären, daß die Vpn nach 6 Stunden Schlaf in der Medikamentennacht gehäuft erwachen. Infolge eines erneuten Einschlafprozesses kommt es auch zu einer Zunahme des Schlafstadiums 1 in der 6. und 7. Stunde.
Eine ähnliche Beziehung läßt sich auch in der 1. Registrierstunde beim Einschlafen erkennen.
In der 3. Stunde der Medikamentennacht ist in der Berechnung auf die Schlafzeit der Anteil des Schlafstadiums 1 vermindert (T-Test $p \leq 0,05$, WILCOXON-Test $p \leq 0,1$).

In der Berechnung der 1.-3. Stunde der Schlafzeit ist die Abnahme des Schlafstadiums in der Medikamentennacht in beiden statistischen Tests wahrscheinlich signifikant ($p \leq 0,05$).
Die Verteilung des Schlafstadiums über die Nacht läßt die Häufung in der ersten halben Stunde der Registrierzeit im Rahmen des Einschlafprozesses erkennen. Während der 2. und 3. Stunde ist die Häufigkeit am geringsten und nimmt anschließend zu einem Maximum in der 8. Stunde allmählich zu.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	5,7917	7,5000	-1,7083	0,5000	0,0000	1,7083	1,5000	0,2083	0,5000	0,0000
2. St.	3,1667	2,1667	1,0000	0,5000	0,0000	4,3333	2,4583	1,8750	0,5000	0,0000
3. St.	5,2083	1,8750	3,3333	0,0500	10,0000	5,4167	2,0417	3,3750	0,1000	0,0000
4. St.	5,2917	4,8750	0,4167	0,5000	0,0000	4,2083	6,1667	-1,9583	0,5000	0,0000
5. St.	6,0833	6,1667	-0,0833	0,5000	0,0000	7,5417	6,2917	1,2500	0,5000	0,0000
6. St.	6,6250	5,8750	0,7500	0,5000	0,0000	6,1250	6,6250	-0,5000	0,5000	0,0000
7. St.	7,9583	10,6667	-2,7083	0,0500	2,0000	9,7083	10,1667	-0,4583	0,5000	0,0000
Gesamt	64,2500	67,6250	-3,3750	0,5000	0,0000	59,4167	61,5833	-2,1667	0,5000	0,0000
1.-2. St.	8,9583	9,6667	-0,7083	0,5000	0,0000	6,0417	3,9583	2,0833	0,5000	0,0000
1.-3. St.	14,1667	11,5417	2,6250	0,5000	0,0000	11,4583	6,0000	5,4583	0,0500	5,0000
1.-4. St.	19,4583	16,4167	3,0417	0,5000	0,0000	15,6667	12,1667	3,5000	0,5000	0,0000
1.-5. St.	25,5417	22,5833	2,9583	0,5000	0,0000	23,2083	18,4583	4,7500	0,5000	0,0000
1.-6. St.	32,1667	28,4583	3,7083	0,5000	0,0000	29,3333	25,0833	4,2500	0,5000	0,0000
1.-7. St.	40,1250	39,1250	1,0000	0,5000	0,0000	39,0417	35,2500	3,7917	0,5000	0,0000

Tab. 7. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für Schlafstadium 1. Erläuterungen s. Tab. 5. In der 7. Stunde der Registrierzeit wurde ein signifikanter Unterschied berechnet.

4. Schlafstadium 2 (leichter Normalschlaf)

Die Häufigkeit des Schlafstadiums 2 ist in beiden Nächten mit 43,0% und 43,1% praktisch gleich (s. Abb.16). Es ist das während der Nacht am häufigsten auftretende Schlafstadium.

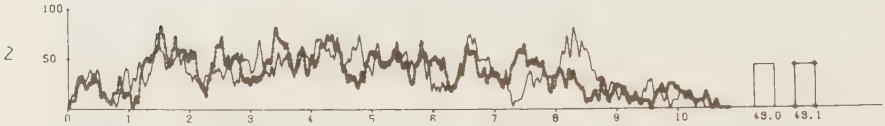


Abb. 16: Summenkurve des Schlafstadiums 2. (Erläuterungen s. Abb. 13) Schlafstadium 2 nimmt mit 43% den Hauptanteil an der Gesamtregistrierzeit ein. Es ist unter beiden Bedingungen über die ganze Nacht verteilt. Der Gipfel der Kurve Bedingung II in der 9. Registrierstunde ist auf die längere Registrierzeit in der Medikamentennacht zurückzuführen (vgl. Abb. 13 Kurve TSR).

Zwischen der 1.-7. Stunde ist das Schlafstadium unter beiden Bedingungen etwa gleich über die Nacht verteilt. Nach einem Gipfel in der 1. Stunde, der den Anteil des Schlafstadiums beim Durchlaufen des Einschlafprozesses charakterisiert, fällt die Kurve ab und steigt während der 2. Stunde nach Beendigung der 1. Tiefschlafphase wieder an.
In der 5. Stunde der Medikamentennacht findet sich in der Berechnung auf die Schlafzeit im T-Test eine nicht signifikante ($p \leq 0,1$) und im WILCOXON-Test eine wahrscheinlich signifikante ($p \leq 0,05$) Zunahme des Schlafstadiums um 7 Minuten (s. Tab.8).
In Version 1 sind in den ersten 7 Stunden 4, in Version 2 3 Mittelwertsdifferenzen negativ. Damit dürfte bei der gleichmäßigen Verteilung des Schlafstadiums über die ganze Nacht der wahrscheinlich signifikanten Zunahme in der 5. Stunde nicht allzu große Bedeutung zukommen.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	11.2917	13.1667	-1.8750	0.5000	0.0000	15.7500	19.1667	-3.4167	0.5000	0.0000
2. St.	29.1667	26.5833	2.5833	0.5000	0.0000	31.8750	27.0417	4.8333	0.5000	0.0000
3. St.	26.0833	22.3750	3.7083	0.5000	0.0000	25.8750	23.6667	2.2083	0.5000	0.0000
4. St.	30.1667	27.9583	2.2083	0.5000	0.0000	33.7917	31.6250	2.1667	0.5000	0.0000
5. St.	29.4583	34.1250	-4.6667	0.5000	0.0000	25.7500	32.6250	-6.8750	0.1000	5.0000
6. St.	28.8750	29.2083	-0.3333	0.5000	0.0000	31.2917	24.1250	7.1667	0.5000	0.0000
7. St.	24.3750	24.4583	-0.0833	0.5000	0.0000	22.9583	24.2083	-1.2500	0.5000	0.0000
Gesamt	230.5000	229.9583	0.5417	0.5000	0.0000	230.5000	229.9583	0.5417	0.5000	0.0000
1.-2. St.	40.4583	39.7500	0.7083	0.5000	0.0000	47.6250	46.2083	1.4167	0.5000	0.0000
1.-3. St.	66.5417	62.1250	4.4167	0.5000	0.0000	73.5000	69.8750	3.6250	0.5000	0.0000
1.-4. St.	96.7083	90.0833	6.6250	0.5000	0.0000	107.2917	101.5000	5.7917	0.5000	0.0000
1.-5. St.	126.1667	124.2083	1.9583	0.5000	0.0000	133.0417	134.1250	-1.0833	0.5000	0.0000
1.-6. St.	155.0417	153.4167	1.6250	0.5000	0.0000	164.3333	158.2500	6.0833	0.5000	0.0000
1.-7. St.	179.4167	177.8750	1.5417	0.5000	0.0000	187.2917	182.4583	4.8333	0.5000	0.0000

Tab. 8. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für Schlafstadium 2. Erläuterungen s. Tab. 5.

5. Schlafstadium 3 (mittelschwerer Normalschlaf)

In der Häufigkeit des Schlafstadiums 3 ergeben sich für beide Nächte deutliche Unterschiede. Der prozentuale Anteil an der Gesamtregistrierzeit erhöhte sich von 8,9% in der Placebonacht um 3,1% auf 12% in der Medikamentennacht (s. Abb. 17). Das entspricht einer Zunahme dieses Schlafstadiums um 35%. Diese Vermehrung um insgesamt 16 Minuten ist in beiden statistischen Tests für Version 1 und 2 mit 1% hochsignifikant ($p \leq 0,01$) (s. Tab. 9).

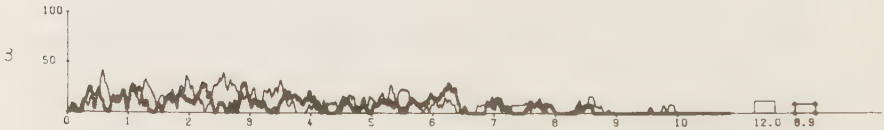


Abb. 17: Summenkurve des Schlafstadiums 3.(Erläuterungen s. Abb. 13).Die prozentuale Häufigkeit des Schlafstadiums 3 nimmt in der Medikamentennacht um 3,1% zu. In der 3. Stunde ist ein deutlich vermehrter Anteil unter Bedingung II zu erkennen. Die höchste prozentuale Häufigkeit von etwa 40% wird jeweils in der Medikamentennacht erreicht.

In beiden Nächten fällt der Hauptanteil des Schlafstadiums auf die erste Hälfte der Nacht. Gegen Morgen wird Schlafstadium 3 immer weniger beobachtet.
Im Verlauf der Kurve von Bedingung II sind einige Gipfel erkennbar, am deutlichsten bei 2 1/2 Stunden.
In den ersten 6 Einzelstunden sind alle Mittelwertsdifferenzen negativ; erst in der 7. Stunde erscheint eine positive Differenz.
Der größte Unterschied findet sich in der 2. und 3. Stunde nach dem Einschlafen mit jeweils 3 1/2 bzw. 4 Minuten mehr Schlafstadium 3 in der Medikamentennacht. Diese Zunahme ist jedoch bei der Berechnung der Einzelstunden nicht signifikant ($p \leq 0,1$).

Der Unterschied wird erst durch die Prüfung in größeren Zeiträumen signifikant. In der 1.-3., 1.-4., 1.-5., 1.-6. und 1.-7. Stunde der Registrierzeit wurde jeweils eine signifikante bis hochsignifikante Zunahme des Schlafstadiums unter Bedingung II berechnet ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,02$). Die höchsten Signifikanzen finden sich in der 1.-3. Stunde (T-Test: $p \leq 0,005$, WILCOXON-Test: $p \leq 0,01$).(Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß bei der vorliegenden Berechnung das höchst erreichbare Signifikanzniveau im WILCOXON-Test 1% beträgt.) Für die Berechnung auf die Schlafzeit ergeben sich mit Ausnahme der 1.-4. Stunde ebenfalls signifikante bis hochsignifikante Unterschiede. Hier erscheinen die Signifikanzen jedoch schon in der 1.-2. Stunde (T-Test: $p \leq 0,001$, WILCOXON-Test: $p \leq 0,01$) und in der 1.-3. Stunde (T-Test: $p \leq 0,005$, WILCOXON-Test $p \leq 0,01$). Lediglich in der 1.-4. Stunde ist eine Zunahme des Schlafstadiums 3 wahrscheinlich signifikant ($p \leq 0,05$). Das spricht dafür, daß die Zunahme des Schlafstadiums 3 in der Medikamentennacht zum größten Teil in den ersten 3 Stunden des Nachtschlafes erfolgt.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	5,8750	8,0000	-2,1250	0,5000	0,0000	9,0417	11,8333	-2,7917	0,5000	0,0000
2. St.	7,7500	11,3333	-3,5833	0,1000	10,0000	7,0417	11,5417	-4,5000	0,1000	10,0000
3. St.	8,0417	12,2083	-4,1667	0,5000	0,0000	7,3333	11,7917	-4,4583	0,5000	10,0000
4. St.	6,6250	8,0000	-1,3750	0,5000	0,0000	6,9167	6,0833	0,8333	0,5000	0,0000
5. St.	3,4167	5,2917	-1,8750	0,5000	0,0000	3,1250	5,5417	-2,4167	0,5000	0,0000
6. St.	5,5417	8,0000	-2,4583	0,5000	0,0000	6,2500	7,1667	-0,9167	0,5000	0,0000
7. St.	6,0417	3,8333	2,2083	0,5000	0,0000	3,7917	4,7500	-0,9583	0,5000	0,0000
Gesamt	47,7917	64,2083	-16,4167	0,0100	1,0000	47,7917	64,2083	-16,4167	0,0100	1,0000
1.-2. St.	13,6250	19,3333	-5,7083	0,0500	5,0000	16,0833	23,3750	-7,2917	0,0010	1,0000
1.-3. St.	21,6667	31,5417	-9,8750	0,0010	1,0000	23,4167	35,1667	-11,7500	0,0050	1,0000
1.-4. St.	28,2917	39,5417	-11,2500	0,0500	2,0000	30,3333	41,2500	-10,9167	0,0500	5,0000
1.-5. St.	31,7083	44,8333	-13,1250	0,0200	2,0000	33,4583	46,7917	-13,3333	0,0200	2,0000
1.-6. St.	37,2500	52,8333	-15,5833	0,0050	1,0000	39,7083	53,9583	-14,2500	0,0100	2,0000
1.-7. St.	43,2917	56,6667	-13,3750	0,0100	2,0000	43,5000	58,7083	-15,2083	0,0100	2,0000

Tab. 9. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für Schlafstadium 3. Erläuterungen s. Tab. 5. Schlafstadium 3 nimmt in der Medikamentennacht signifikant zu.

6. Schlafstadium 4 (tiefer Normalschlaf)

Für das Tiefschlafstadium 4 ergibt sich in der Medikamentennacht ein geringer, nicht signifikanter Zuwachs von 0,6%, von 10,8% in der Placebonacht auf 11,4% in der Medikamentennacht (s.Abb. 18).

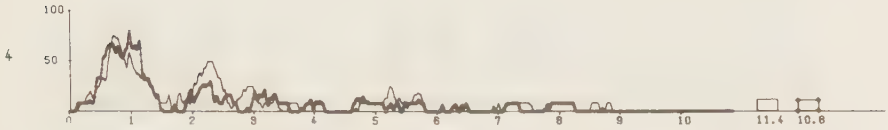


Abb. 18: Summenkurve des Schlafstadiums 4. (Erläuterungen s. Abb. 13) An der Kurve lassen sich deutlich die einzelnen Tiefschlafphasen erkennen. Die 3. Tiefschlafphase kommt unter Bedingung I nicht mehr so deutlich zur Geltung. Während der 3. Stunde ist ein erhöhter Anteil in der Medikamentennacht feststellbar. Auch am Morgen tritt noch vereinzelt das Tiefschlafstadium 4 auf.

Die Summenkurven lassen in den ersten 4 Stunden 3 Gipfel erkennen, durch die die einzelnen Tiefschlafphasen charakterisiert werden. Den größten Anteil des Stadiums nimmt die 1. Tiefschlafphase innerhalb der ersten 1 1/2 Stunden der Registrierzeit ein. Die zwischen der 2. und 3. Stunde auftretende 2. Tiefschlafphase ist in der Medikamentennacht vermehrt. Diese Zunahme um durchschnittlich 8 1/2 Minuten ist in der Berechnung auf die gesamte Registrierzeit im T-Test wahrscheinlich signifikant ($p \leq 0,05$), im WILCOXON-Test signifikant ($p \leq 0,02$) (s. Tab. 2). In der Berechnung der 1.-3. Stunde ist die Zunahme in beiden Tests nicht mehr signifikant (p 0,1). Gegen Ende der 3. Stunde ist noch eine weniger ausgeprägte 3. Tiefschlafphase zu erkennen. Der Gipfel kommt in der Kurve der Bedingung I nicht so deutlich wie in der Kurve der Bedingung II zur Geltung. Die Kurven verschieben sich hier wegen der unterschiedlichen Dauer der einzelnen Tiefschlafphasen etwas gegeneinander.

Der Eintritt der 3. Tiefschlafphase erfolgt für Bedingung II früher.
Der Anteil des weiteren Tiefschlafes ist unter beiden Bedingungen etwa zu gleichen Teilen auf den Rest der Nacht verteilt. Auch in den frühen Morgenstunden tritt zu einem geringen Prozentsatz Schlafstadium 4 auf.
Die Mittelwertsdifferenzen sind in den Einzelstundenberechnungen in Version 1 für die 3. und 6. Stunde, in Version 2 für die 2., 3., 6. und 7. Stunde negativ.
In den aufsummierten Zeiträumen bis zur 7. Stunde sind mit Ausnahme der 1.-2. Stunde alle Differenzen negativ.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	21,5417	19,5417	2,0000	0,5000	0,0000	30,5000	25,7500	4,7500	0,5000	0,0000
2. St.	12,4583	11,3750	1,0833	0,5000	0,0000	6,3333	9,7917	-3,4583	0,5000	0,0000
3. St.	7,7083	16,1250	-8,4167	0,0500	2,0000	8,0833	13,6667	-5,5833	0,1000	10,0000
4. St.	5,3333	3,1667	2,1667	0,5000	0,0000	3,4583	1,0000	2,4583	0,5000	0,0000
5. St.	3,2500	1,4583	1,7917	0,5000	0,0000	3,3750	2,9167	0,4583	0,5000	0,0000
6. St.	3,2500	5,7917	-2,5417	0,5000	0,0000	2,2500	4,3333	-2,0833	0,5000	0,0000
7. St.	0,9583	0,2083	0,7500	0,5000	0,0000	0,5000	1,1250	-0,6250	0,5000	0,0000
Gesamt	57,9583	61,0833	-3,1250	0,5000	0,0000	57,9583	61,0833	-3,1250	0,5000	0,0000
1.-2. St.	34,0000	30,9167	3,0833	0,5000	0,0000	36,8333	35,5417	1,2917	0,5000	0,0000
1.-3. St.	41,7083	47,0417	-5,3333	0,5000	0,0000	44,9167	49,2083	-4,2917	0,5000	0,0000
1.-4. St.	47,0417	50,2083	-3,1667	0,5000	0,0000	48,3750	50,2083	-1,8333	0,5000	0,0000
1.-5. St.	50,2917	51,6667	-1,3750	0,5000	0,0000	51,7500	53,1250	-1,3750	0,5000	0,0000
1.-6. St.	53,5417	57,4583	-3,9167	0,5000	0,0000	54,0000	57,4583	-3,4583	0,5000	0,0000
1.-7. St.	54,5000	57,6667	-3,1667	0,5000	0,0000	54,5000	58,5833	-4,0833	0,5000	0,0000

Tab. 10. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für Schlafstadium 4. Erläuterungen s. Tab. 5. In der 3. Stunde der Registrierzeit ist Schlafstadium 4 in der Medikamentennacht signifikant häufiger.

7. Stadium REM (Traumschlaf)

Der Anteil der Traumschlafes erhöht sich von 18,4% in der Placebonacht um 1,7% auf 20,1% in der Medikamentennacht (s.Abb. 19). Das entspricht einer Zunahme um 9%, die jedoch nicht signifikant ist. Die Vpn träumten in der Medikamentennacht im Durchschnitt 9 Minuten länger (s. Tab. 11). 5 dieser 9 Minuten sind prozentual gesehen durch die 24 minütige Verlängerung der Schlafzeit in der Medikamentennacht zu erklären.

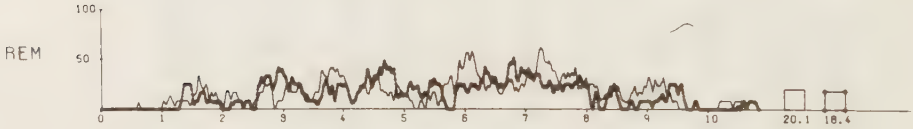


Abb. 19: Summenkurve des Stadiums REM (Traumschlaf). (Erläuterungen s. Abb. 13). Die 1. REM-Periode tritt in der Medikamentennacht etwa nach einer Stunde Registrierzeit auf. (Die kleine Zacke nach einer halben Stunde ist auf einen Übertragungsfehler zurückzuführen.) Nach der 6. Stunde ist in der Medikamentennacht der Anteil des Traumschlafes gegenüber der Placebonacht erhöht. Die höchste prozentuale Häufigkeit von etwa 60% wird in der 6. und 7. Stunde der Medikamentennacht erreicht.

Während der 1. Registrierstunde treten unter beiden Bedingungen keine Traumphasen auf. (Die kleine Zacke nach 30 Minuten Registrierzeit in der Medikamentennacht ist auf einen Fehler bei der Übertragung der visuell ausgewerteten Schlafstadien auf Lochkarten zurückzuführen.Es handelt sich dabei um die Medikamentennacht der Vp 4. Wegen der Geringfügigkeit des Fehlers wurde darauf verzichtet, die Kurven erneut nach Korrektur auszudrucken. Vor den statistischen Berechnungen wurde der Fehler korrigiert.)
Die 1.Traumphase tritt in der Medikamentennacht nach einer Stunde Registrierzeit auf. Nach der Summenkurve erfolgt der Eintritt der 1. REM-Periode in der Placebo-

nacht ca. 15 Minuten später. Dieses spätere Auftreten ist jedoch auf die um 15 Minuten länger dauernde 1. Wachphase vor dem Einschlafen in den Placebonächten zurückzuführen. Ein Vergleich mit der Summenkurve des Wachstadiums 0 macht die Verschiebung deutlich. Bei der Berechnung der REM-Latenzen ab 1. Auftreten von Schlafstadium 1 beträgt die kleinste Zeitspanne in der Placebonacht 61 Minuten (Vp 8), in der Medikamennennacht 60 Minuten (Vp 9) (s. Tab. 4). Im Durchschnitt tritt die 1. REM-Periode in der Medikamentennacht 17 Minuten früher ein.

Die Summenkurve des Stadiums REM zeigt im Vergleich zur Summenkurve des Tiefschlafstadiums 4 ein gegenläufiges Verhalten. Der zyklische Schlafverlauf läßt sich an den einzelnen Gipfeln der Kurve erkennen.

Im Verlauf der Nacht nimmt unter beiden Bedingungen der Anteil der Traumphasen gegen Morgen hin zu und erreicht zwischen der 6. und 8. Stunde das Maximum.

In diesem Zeitraum lassen sich in der Kurve der Bedingung II zwei Gipfel erkennen und zwar einmal nach der 6. und einmal nach der 7. Stunde. Jedoch ist für die 7. Stunde der Anteil des REM-Schlafes in der Medikamentennacht insgesamt nicht erhöht.

In den ersten 5 Einzelstunden ist der Anteil des REM-Schlafes in der Medikamentennacht um 5 Minuten verkürzt. Dieser Unterschied ist in beiden Tests, bezogen auf die gesamte Registrierzeit nicht signifikant ($p \leq 0,1$). Die Mittelwertsdifferenzen sind in Version 1 für die 1., 2., 4., sowie die 1.-2., 1.-4. Stunde, in Version 2 für die 1., 2., 4., 6. und 1.-2., 1.-4., 1.-6. Stunde negativ.

Betrachtet man die Mittelwertsdifferenz der 1.-6. Stunde, bezogen auf die Schlafzeit, zeigt sich lediglich eine halbe Minute Unterschied. In der 7. Stunde der Placebonacht ist das Stadium REM um 4 Minuten vermehrt. Somit ergibt sich für die 1.-7. Stunde eine positive

Differenz von 3 1/2 Minuten. Stadium REM nimmt in der Medikamentennacht im Durchschnitt um insgesamt 9 Minuten zu. Von der 7. Stunde bis zum Erwachen wird demnach in der Medikamentennacht 12 1/2 Minuten länger geträumt. 5 Minuten davon lassen sich prozentual gesehen mit der mittleren Verlängerung der Schlafzeit um 24 Minuten erklären.
In der Summenkurve kann man um die 9. Stunde deutlich eine Häufung der Traumphasen unter Bedingung II erkennen. Die im Vergleich der Nächte insgesamte Zunahme des Traumschlafes in der Medikamentennacht dürfte damit in den Morgenstunden erfolgen.
Die Signifikanzprüfungen wurden nur bis zur 7. Stunde durchgeführt. Deshalb ist die Zunahme des REM-Schlafes in den Morgenstunden der Medikamentennacht nicht statistisch gesichert. Da eine Reduktion des Traumschlafes in der 1. Hälfte der Medikamentennacht im Vergleich zur Placebonacht nicht vorliegt, ist die Zunahme in der 2. Hälfte der Nacht nicht im Sinne eines rebound-effect zu erklären.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	0,0000	0,1667	-0,1667	1,0000	0,0000	0,5833	0,6250	-0,0417	0,5000	0,0000
2. St.	5,2917	7,2917	-2,0000	0,5000	0,0000	7,0417	8,1250	-1,0833	0,5000	0,0000
3. St.	9,4167	6,4167	3,0000	0,5000	0,0000	11,2083	7,5000	3,7083	0,5000	0,0000
4. St.	11,4167	14,5417	-3,1250	0,5000	0,0000	10,1250	13,7500	-3,6250	0,5000	0,0000
5. St.	15,9167	11,1667	4,7500	0,5000	0,0000	16,3333	10,7917	5,5417	0,1000	10,0000
6. St.	10,4583	10,2083	0,2500	0,5000	0,0000	10,6250	15,7917	-5,1667	0,5000	0,0000
7. St.	18,2917	17,6250	0,6667	0,5000	0,0000	21,0417	16,8333	4,2083	0,5000	0,0000
Gesamt	98,6250	107,7917	-9,1667	0,5000	0,0000	98,6250	107,7917	-9,1667	0,5000	0,0000
1.-2. St.	5,2917	7,4583	-2,1667	0,5000	0,0000	7,6250	8,7500	-1,1250	0,5000	0,0000
1.-3. St.	14,7083	13,8750	0,8333	0,5000	0,0000	18,8333	16,2500	2,5833	0,5000	0,0000
1.-4. St.	26,1250	28,4167	-2,2917	0,5000	0,0000	28,9583	30,0000	-1,0417	0,5000	0,0000
1.-5. St.	42,0417	39,5833	2,4583	0,5000	0,0000	45,2917	40,7917	4,5000	0,5000	0,0000
1.-6. St.	52,5000	49,7917	2,7083	0,5000	0,0000	55,9167	56,5833	-0,6667	0,5000	0,0000
1.-7. St.	70,7917	67,4167	3,3750	0,5000	0,0000	76,9583	73,4167	3,5417	0,5000	0,0000

Tab. 11. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für Schlafstadium REM. Erläuterungen s. Tab. 5. Der Traumschlaf nimmt in der Medikamentennacht nicht signifikant zu.

8. Stadium MT (Körperbewegungen)

Der Anteil des Stadiums Movement Time (MT) bleibt mit 1,7% in der Placebonacht und 1,8% in der Medikamentennacht praktisch gleich (s. Abb. 20).

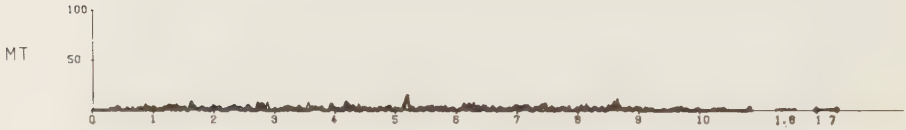


Abb. 20: Summenkurve des Stadiums MT (Movement-Time). (Erläuterungen s. Abb. 13) Das Stadium ist unter beiden Bedingungen etwa gleich über die ganze Nacht verteilt.

Die Körperbewegungen sind gleichmäßig über die ganze Nacht verteilt. In den 7 Einzelstundenberechnungen sind in beiden Versionen jeweils 4 Mittelwertsdifferenzen negativ, 3 positiv. Signifikante Unterschiede im Vergleich der beiden Nächte ergeben sich nicht (s. Tab. 12)(1.-3., 1.-4. Stunde: $p \leq 0,1$).

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	0.3333	0.7083	-0.3750	0.1000	0.0000	0.5833	0.8333	-0.2500	0.5000	0.0000
2. St.	1.2083	1.1250	0.0833	0.5000	0.0000	1.2083	0.9167	0.2917	0.5000	0.0000
3. St.	0.8750	1.0000	-0.1250	0.5000	0.0000	0.6667	1.3333	-0.6667	0.5000	0.0000
4. St.	0.7083	1.2083	-0.5000	0.1000	10.0000	0.8750	1.1250	-0.2500	0.5000	0.0000
5. St.	0.8333	1.2500	-0.4167	0.5000	0.0000	1.4167	1.2083	0.2083	0.5000	0.0000
6. St.	1.2500	0.8333	0.4167	0.5000	0.0000	0.8750	0.7083	0.1667	0.5000	0.0000
7. St.	1.1250	1.0000	0.1250	0.5000	0.0000	1.0000	1.3750	-0.3750	0.5000	0.0000
Gesamt	9.0000	9.8333	-0.8333	0.5000	0.0000	8.9583	9.6667	-0.7083	0.5000	0.0000
1.-2. St.	1.5417	1.8333	-0.2917	0.5000	0.0000	1.7917	1.7500	0.0417	0.5000	0.0000
1.-3. St.	2.4167	2.8333	-0.4167	0.5000	0.0000	2.4583	3.0833	-0.6250	0.5000	10.0000
1.-4. St.	3.1250	4.0417	-0.9167	0.5000	0.0000	3.3333	4.2083	-0.8750	0.5000	0.0000
1.-5. St.	3.9583	5.2917	-1.3333	0.5000	0.0000	4.7500	5.4167	-0.6667	0.5000	0.0000
1.-6. St.	5.2083	6.1250	-0.9167	0.5000	0.0000	5.6250	6.1250	-0.5000	0.5000	0.0000
1.-7. St.	6.3333	7.1250	-0.7917	0.5000	0.0000	6.6250	7.5000	-0.8750	0.5000	0.0000

Tab. 12. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für Stadium MT (Körperbewegungen. Erläuterungen s. Tab. 5. Signifikante Unterschiede wurden nicht berechnet.

9. Schlafstadienwechsel (CSS)

Die Häufigkeit der Schlafstadienwechsel nahm mit 14,1% gegenüber der Placebonacht mit 12,6% um 1,5% zu (s. Abb. 21). Insgesamt gesehen sind unter beiden Bedingungen die Schlafstadienwechsel häufig, Im Durchschnitt wurde unter Bedingung II alle 7,1 Minuten, unter Bedingung II alle 7,9 Minuten ein Schlafstadienwechsel beobachtet. Das kommt u. a. daher, daß jedes Auftreten von Movement-Time als Schlafstadiumwechsel gewertet wird und nach Movement-Time wiederum ein Schlafstadienwechsel erfolgt.
Die Zunahme der Schlafstadienwechsel in der Medikamentennacht ist im T-Test in beiden Versionen signifikant ($p \leq 0,02$), im WILCOXON-Test in Version 1 signifikant ($p \leq 0,02$), in Version 2 wahrscheinlich signifikant ($p \leq 0,05$)(s. Tab. 13).

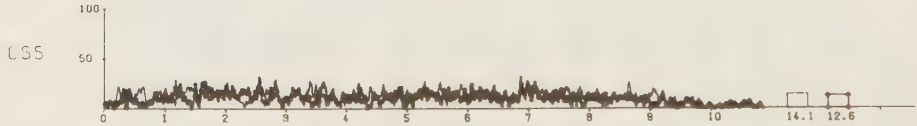


Abb. 21: Summenkurve der Schlafstadienwechsel (CSS). (Erläuterungen s. Abb. 13). Schlafstadienwechsel treten in der Medikamentennacht insgesamt häufiger auf. An der Kurve läßt sich die Zunahme der Schlafstadienwechsel in der 1. Registrierstunde unter Bedingung II erkennen.

Die Schlafstadienwechsel sind ohne bestimmte Häufung über die Nacht verteilt.
In der 1. Stunde der Registrierzeit ist die Zunahme der Schlafstadienwechsel in der Medikamentennacht wahrscheinlich signifikant ($p \leq 0,05$), in der 1. Stunde der Schlafzeit signifikant (T-Test: $p \leq 0,02$, WILCOXON-Test: $p \leq 0,01$).
Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß der Einschlafprozess und der Übergang zu den tieferen Schlafstadien

in der Medikamentennacht elektroencephalographisch unruhiger verläuft.
Für die 5. Registrierstunde wurde eine signifikante Zunahme der Schlafstadienwechsel unter Bedingung II berechnet(T-Test: $p \leq 0,02$, WILCOXON-Test: $p \leq 0,01$).
Auch in der Berechnung der 1.-5. und 1.-6. Stunde sind die Schlafstadienwechsel in der Medikamentennacht signifikant häufiger (T-Test: $p \leq 0,02$, WILCOXON-Test: $p \leq 0,01$).
Mit Ausnahme der 3. und 7.Stunde der Registrierzeit und der 2. Stunde der Schlafzeit sind alle Mittelwertsdifferenzen negativ.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	4.6250	6.7500	-2.1250	0.0500	5.0000	5.7083	7.6667	-1.9583	0.0200	1.0000
2. St.	8.5000	8.7917	-0.2917	0.5000	0.0000	9.1250	8.7917	0.3333	0.5000	0.0000
3. St.	8.2917	8.0417	0.2500	0.5000	0.0000	8.0417	8.4167	-0.3750	0.5000	0.0000
4. St.	7.0417	7.9167	-0.8750	0.5000	0.0000	6.7083	6.9583	-0.2500	0.5000	0.0000
5. St.	6.0833	8.2500	-2.1667	0.0200	1.0000	6.3750	8.9167	-2.5417	0.1000	0.0000
6. St.	7.7083	8.9167	-1.2083	0.5000	0.0000	8.1250	8.3333	-0.2083	0.5000	0.0000
7. St.	8.4583	7.2917	1.1667	0.5000	0.0000	7.5000	7.9167	-0.4167	0.5000	0.0000
Gesamt	67.2917	75.5417	-8.2500	0.0200	2.0000	66.1250	74.0000	-7.8750	0.0200	5.0000
1.-2. St.	13.1250	15.5417	-2.4167	0.5000	0.0000	14.8333	16.4583	-1.6250	0.5000	0.0000
1.-3. St.	21.4167	23.5833	-2.1667	0.5000	0.0000	22.8750	24.8750	-2.0000	0.5000	0.0000
1.-4. St.	28.4583	31.5000	-3.0417	0.1000	0.0000	29.5833	31.8333	-2.2500	0.5000	0.0000
1.-5. St.	34.5417	39.7500	-5.2083	0.0200	1.0000	35.9583	40.7500	-4.7917	0.0500	10.0000
1.-6. St.	42.2500	48.6667	-6.4167	0.0200	5.0000	44.0833	49.0833	-5.0000	0.0500	10.0000
1.-7. St.	50.7083	55.9583	-5.2500	0.1000	0.0000	51.5833	57.0000	-5.4167	0.0500	0.0000

Tab. 13. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für die Schlafstadienwechsel (CSS). Erläuterungen s. Tab. 5. Schlafstadienwechsel sind in der Medikamentennacht signifikant häufiger.

10. Schlafstadium 1+2

Die leichten Schlafstadien 1 und 2 nehmen mit ihrem Anteil von 55,1% in der Placebonacht und 55,6% in der Medikamentennacht den größten Teil am Gesamtschlaf ein (s. Abb. 22). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen wurden nicht berechnet (s. Tab. 14). Da jeweils 43% davon auf Schlafstadium 2 entfallen, ergeben sich bei der Betrachtung der Summenkurve keine wesentlichen Unterschiede.

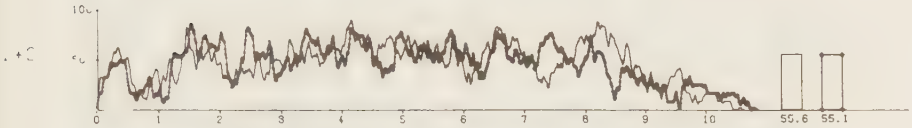


Abb. 22: Summenkurve der zusammengefaßten Schlafstadien 1+2. (Erläuterungen s. Abb. 13). Der Verlauf der Kurve wird hauptsächlich durch Schlafstadium 2 bestimmt. Der erhöhte Anteil in der 9. Stunde unter Bedingung II ist auf die durchschnittlich längere Registrierzeit in der Medikamentennacht zurückzuführen.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	34.1667	41.3333	-7.1667	0.5000	0.0000	34.9167	41.3333	-6.4167	0.5000	0.0000
2. St.	64.6667	57.5000	7.1667	0.5000	0.0000	72.4167	59.0000	13.4167	0.5000	0.0000
3. St.	62.5833	48.5000	14.0833	0.1000	0.0000	62.5833	51.4167	11.1667	0.5000	0.0000
4. St.	70.9167	65.6667	5.2500	0.5000	0.0000	76.0000	75.5833	0.4167	0.5000	0.0000
5. St.	71.0833	80.5833	-9.5000	0.5000	0.0000	66.5833	77.8333	-11.2500	0.5000	0.0000
6. St.	71.0000	70.1667	0.8333	0.5000	0.0000	74.8333	61.5000	13.3333	0.5000	0.0000
7. St.	64.6667	70.2500	-5.5833	0.5000	0.0000	65.3333	68.7500	-3.4167	0.5000	0.0000
Gesamt	589.5000	595.1667	-5.6667	0.5000	0.0000	579.8333	583.0833	-3.2500	0.5000	0.0000
1.-2. St.	98.8333	98.8333	0.0000	0.5000	0.0000	107.3333	100.3333	7.0000	0.5000	0.0000
1.-3. St.	161.4167	147.3333	14.0833	0.5000	0.0000	169.9167	151.7500	18.1667	0.5000	0.0000
1.-4. St.	232.3333	213.0000	19.3333	0.5000	0.0000	245.9167	227.3333	18.5833	0.5000	0.0000
1.-5. St.	303.4167	293.5833	9.8333	0.5000	0.0000	312.5000	305.1667	7.3333	0.5000	0.0000
1.-6. St.	374.4167	363.7500	10.6667	0.5000	0.0000	387.3333	366.6667	20.6667	0.5000	0.0000
1.-7. St.	439.0833	434.0000	5.0833	0.5000	0.0000	452.6667	435.4167	17.2500	0.5000	0.0000

Tab. 14. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für die zusammengefaßten Schlafstadien 1+2. Erläuterungen s. Tab. 5. Signifikante Unterschiede wurden nicht berechnet. (Mittelwerte und Mittelwertsdifferenzen in halben Minuten.)

11. Schlafstadium 3+4 (Δ-Schlaf)

Die tiefen Schlafstadien 3 und 4 nehmen um 3,6% von 19,8% in der Placebonacht auf 23,4% in der Medikamentennacht zu (s. Abb. 23). Im Durchschnitt nimmt der Δ-Schlaf um 20 Minuten zu (s.Tab. 15). Im T-Test ist diese Zunahme des Δ-Schlafes in beiden Versionen wahrscheinlich signifikant ($p \leq 0,05$), im WILCOXON-Test signifikant ($p \leq 0,02$).

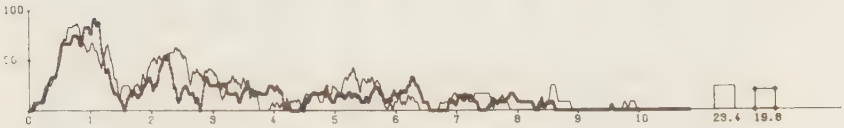


Abb. 23: Summenkurve der zusammengefaßten Schlafstadien 3+4 (Δ-Schlaf). (Erläuterungen s. Abb. 13) Der Hauptanteil des Δ-Schlafes fällt auf die ersten Registrierstunden. In der 3. und 6. Stunde ist ein erhöhter Anteil des Δ-Schlafes unter Bedingung II zu erkennen.

An der Kurve kann man deutlich die Häufung der Tiefschlafstadien in den ersten Stunden und den Einfluß der Schlafzyklen erkennen. Nach einer Stunde Registrierzeit findet sich ein Tiefschlafanteil von 70-90%. Die prozentuale Häufigkeit des Tiefschlafes ist während der 2. Tiefschlafphase zwischen 1 1/2 und 2 1/2 Stunden in der Medikamentennacht erhöht. Die Kurve der Bedingung II verläuft über der Kurve der Bedingung I. In der 3., sowie 1.-3. Stunde ist diese Tiefschlafzunahme hochsignifikant ($p \leq 0,01$). Weitere signifikante Unterschiede wurden für die 1.-6. und 1.-7. Stunde berechnet ($p \leq 0,02$).

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	54.8333	55.0833	-0.2500	0.5000	0.0000	79.0833	75.1667	3.9167	0.5000	0.0000
2. St.	40.4167	45.4167	-5.0000	0.5000	0.0000	26.7500	42.6667	-15.9167	0.0500	10.0000
3. St.	31.5000	56.6667	-25.1667	0.0100	1.0000	30.8333	50.9167	-20.0833	0.0200	1.0000
4. St.	23.9167	22.3333	1.5833	0.5000	0.0000	20.7500	14.1667	6.5833	0.5000	0.0000
5. St.	13.3333	13.5000	-0.1667	0.5000	0.0000	13.0000	16.9167	-3.9167	0.5000	0.0000
6. St.	17.5833	27.5833	-10.0000	0.5000	0.0000	17.0000	23.0000	-6.0000	0.5000	0.0000
7. St.	14.0000	8.0833	5.9167	0.5000	0.0000	8.5833	11.7500	-3.1667	0.5000	0.0000
Gesamt	211.5000	250.5833	-39.0833	0.0500	2.0000	211.5000	250.5833	-39.0833	0.0500	2.0000
1.-2. St.	95.2500	100.5000	-5.2500	0.5000	0.0000	105.8333	117.8333	-12.0000	0.5000	0.0000
1.-3. St.	126.7500	157.1667	-30.4167	0.0200	1.0000	136.6667	168.7500	-32.0833	0.0200	1.0000
1.-4. St.	150.6667	179.5000	-28.8333	0.1000	5.0000	157.4167	182.9167	-25.5000	0.1000	10.0000
1.-5. St.	164.0000	193.0000	-29.0000	0.1000	10.0000	170.4167	199.8333	-29.4167	0.1000	0.0000
1.-6. St.	181.5833	220.5833	-39.0000	0.0200	2.0000	187.4167	222.8333	-35.4167	0.0500	2.0000
1.-7. St.	195.5833	228.6667	-33.0833	0.0200	2.0000	196.0000	234.5833	-38.5833	0.0200	2.0000

Tab. 15. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für die zusammengefaßten Schlafstadien 3+4. Die Häufigkeit des Δ-Schlafes nahm in der Medikamentennacht signifikant zu. (Mittelwerte und Mittelwertsdifferenzen in halben Minuten.)

12. Registrierdefizit (RD)

Das Registrierdefizit betrug in beiden Nächten jeweils 0,6% (s. Abb. 24). Damit dürfte es das Endergebnis nicht nennenswert beeinflussen.

Abb. 24: Summenkurve des Registrierdefizits (RD). (Erläuterungen s. Abb. 13). Die Kurve gibt die Intervalle an, während der aus technischen Gründen oder seitens der Vp keine Registrierung möglich war. Sie verhält sich bis zu 7 1/2 Stunden ab Registrierbeginn spiegelbildlich zur Kurve TSR der gesamten Registrierzeit.

In der 1.-6. Stunde wurde im WILCOXON-Test in Version 1 ein wahrscheinlich signifikanter ($p \leq 0,05$), in Version 2 ein signifikanter Unterschied berechnet ($p \leq 0,02$). (s. Tab. 16). Wie man der Summenkurve entnehmen kann, besteht in der Placebonacht vor der 6. Registrierstunde ein Registrierdefizit. Diesem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bedingungen kommt jedoch keine praktische Bedeutung zu.
Ein signifikanter Unterschied im gleichen Zeitraum der 1.-6. Stunde wurde für Schlafstadium 3, für den Δ-Schlaf und die Schlafstadienwechsel berechnet. Die Zunahme der tiefen Schlafstadien und der Schlafstadienwechsel ist auch in den kleiner berechneten Zeiträumen signifikant.

	GESAMTE REGISTRIERZEIT					SCHLAFZEIT				
	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s	M 1	M 2	M 1 - M 2	p≤	s
1. St.	0,0417	0,0000	0,0417	1,0000	0,0000	0,0417	0,0000	0,0417	1,0000	0,0000
2. St.	0,0000	0,1250	-0,1250	1,0000	0,0000	0,2500	0,1250	0,1250	0,5000	0,0000
3. St.	0,7917	0,0000	0,7917	1,0000	0,0000	0,5417	0,0000	0,5417	1,0000	0,0000
4. St.	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000	0,1667	0,0000	0,1667	0,5000	0,0000
5. St.	0,3333	0,0000	0,3333	0,5000	0,0000	0,1667	0,0000	0,1667	1,0000	0,0000
6. St.	1,8750	0,0000	1,8750	0,5000	0,0000	2,1250	0,0000	2,1250	0,5000	0,0000
7. St.	0,3750	0,3750	0,0000	0,5000	0,0000	0,1250	0,3750	-0,2500	0,5000	0,0000
Gesamt	3,4167	3,1250	0,2917	0,5000	0,0000	3,4167	3,1250	0,2917	0,5000	0,0000
1.-2. St.	0,0417	0,1250	-0,0833	0,5000	0,0000	0,2917	0,1250	0,1667	0,5000	0,0000
1.-3. St.	0,8333	0,1250	0,7083	0,5000	0,0000	0,8333	0,1250	0,7083	0,5000	0,0000
1.-4. St.	0,8333	0,1250	0,7083	0,5000	0,0000	1,0000	0,1250	0,8750	0,5000	0,0000
1.-5. St.	1,1667	0,1250	1,0417	0,5000	0,0000	1,1667	0,1250	1,0417	0,5000	0,0000
1.-6. St.	3,0417	0,1250	2,9167	0,5000	5,0000	3,2917	0,1250	3,1667	0,1000	2,0000
1.-7. St.	3,4167	0,5000	2,9167	0,5000	10,0000	3,4167	0,5000	2,9167	0,5000	10,0000

Tab. 16. Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und Signifikanzen für das Registrierdefizit (RD). Erläuterungen s. Tab. 5.

III. SUBJEKTIVE ANGABEN DER VERSUCHSPERSONEN

Vor dem Schlafengehen und nach dem Erwachen wurde von den Vpn ein Fragebogen ausgefüllt (s. Anhang S.115). Für einen Teil der Fragen waren die Antworten vorgedruckt und nach ihrem Zutreffen zu unterstreichen. Die Ergebnisse dieser Fragen sind in den Tabellen 17-20 zusammengestellt.

Die Vpn wurden gebeten, während der Versuchstage Alkohol, Kaffee und Zigaretten zu meiden. Ein Teil der Vpn trank jedoch abends vor 20 Uhr 1-2 Bier. Eine größere Menge Alkohol wurde von keiner Vp zu sich genommen. (s. Tab. 17).

Die Angaben über den Genuß von Kaffee beziehen sich auf morgens oder mittags.

Übermäßiger Zigarettenkonsum ist bei keiner Vp festzustellen.

Medikamente wurden nur von Vp 1 vor der 2. Registriernacht wegen einer beginnenden Erkältung eingenommen. Es handelte sich dabei um Lutschtabletten, die unter dem Markennamen Frubienzym^{R} im Handel sind. Die Tabletten enthalten Lysozym, Papain und Bacitracin an Wirkstoffen.

Die Müdigkeit vor dem Schlafengehen beurteilten 8 Vpn jeweils an beiden Abenden gleich, 6 Vpn davon mit normal, 2 Vpn mit müde. 4 Vpn fühlten sich am Abend vor der Placebonacht müder als am Abend vor der Medikamentennacht (s. Tab. 18). Lediglich eine Vpn war am Abend vor Verabreichung von CG 3033 müder als am Vorabend.

Die Angaben über die Länge der Einschlafzeit variieren von 5 Minuten (Vp 12) bis zu 60 Minuten (Vp 2/II und Vp 9/1) (s. Tab. 18). 7 Vpn geben für die Placebonacht eine längere Einschlafzeit an als für die Medikamentennacht. Bei 4 Vpn bleiben die Angaben über die Dauer der Einschlafzeit für beide Nächte gleich. Nur Vp 2

Vp	Bed.	Alkohol	Kaffee	Nicotin
1	I	1 Bier abends	1 Tasse morgends	3 Zig.
	II	1 Bier abends	1 Tasse morgends	2 Zig.
2	I	1 Bier abends	-	13 Zig.
	II	1 Bier abends	-	12 Zig.
3	I	1 Bier abends	2 Tassen morgends	-
	II	1 Bier abends	2 Tassen morgends	-
4	I	-	-	15 Zig.
	II	-	-	15 Zig.
5	I	1 Bier abends	1 Tasse morgends	-
	II	1 Bier abends	1 Tasse mittags	1 Pfeife
6	I	-	-	-
	II	-	-	-
7	I	2 Bier nachm.	-	-
	II	-	-	-
8	I	1 Bier abends	-	5 Zig.
	II	1 Bier abends	-	-
9	I	-	2 Tassen morgends	-
	II	-	-	-
10	I	-	-	-
	II	-	-	-
11	I	-	-	-
	II	-	-	-
12	I	2 Bier abends	-	-
	II	2 Bier abends	-	-

Tab. 17. Angaben der Vpn über Alkohol-,Kaffee- und Nicotinkonsum während der Versuchstage. Das Bier wurde von den Vpn abends vor 20^{00} zum Abendessen getrunken.

empfand die Einschlafzeit in der Medikamentennacht als länger. (Diese Vp benötigte auch nach den EEG-Aufzeichnungen unter Bedingung II etwa 30 Minuten länger zum Einschlafen als unter Bedingung I.)
Eine Unterbrechung des Einschlafens durch erneutes Erwachen geben 3 Vpn (2, 7, 8) an und zwar jeweils für die Placebonacht (s. Tab 18). Für Vp 7 und 8 stimmen die Angaben mit der Schlaftiefenkurve überein.
Die Schätzungen über die Dauer des Schlafes bewegen sich zwischen 5 und 10 Stunden (s. Tab. 18).
Unterschiede in der Schlafdauer zwischen Placebo- und Medikamentennacht empfanden 4 Vpn. Jede der 4 Vpn glaubt, in der Medikamentennacht länger geschlafen zu haben. Sofern von den übrigen Vpn Angaben über die Schlafdauer gemacht wurden, blieben diese in beiden Nächten gleich oder es wurde mit "weiß nicht" beantwortet.
Über die Häufigkeit des Erwachens während der Nacht wurden recht unterschiedliche Angaben gemacht. 6 Vpn erwachten in der Placebonacht, 4 Vpn in der Medikamentennacht subjektiv häufiger. Bei 2 Vpn ergeben sich keine Unterschiede.(s. Tab. 19). Zusammengefaßt finden sich in der Placebonacht 25 Angaben über Erwachen, in der Medikamentennacht dagegen 17. (Dabei ist die Angabe von Vp 6 über das 10 malige Erwachen nach 6 Uhr nicht berücksichtigt.)
Vergleicht man die Angaben mit den elektroencephalographisch erhaltenen Ergebnissen, so stimmen nur bei 3 Vpn (7, 8, 12) die Angaben mit der Schlaftiefenkurve in etwa überein. Bei 4 Vpn (Vp 2/II, 4/I, 5/I, 6/I) lassen sich Übereinstimmungen für eine der beiden Registriernächte erkennen.
Die Frage nach Träumen während der Nacht wurden von 3 Vpn mit nein und weiß nicht, von 2 Vpn mit ja für beide Nächte gleich beantwortet. Bei allen anderen Vpn ergeben sich Unterschiede im Traumerleben während der beiden Nächte. Es erinneren sich 5 Vpn nach der

Vp	Bed.	Müdigkeit	Einschlaf-zeit	Einschlaf-unterbrech.	Schlaf-zeit
1	I	normal	30 Min.	nein	8 St.
	II	normal	20 Min.	nein	8 St.
2	I	müde	15 Min.	1 mal	7 St.
	II	müde	60 Min.	nein	8 St.
3	I	normal	30 Min.	nein	8-9 St.
	II	normal	30 Min.	nein	8-9 St.
4	I	müde	10 Min.	nein	weiß nicht
	II	normal	10 Min.	nein	weiß nicht
5	I	müde	20 Min.	nein	8 St.
	II	normal	10 Min.	nein	8 St.
6	I	normal	20 Min.	nein	7 St.
	II	müde	10 Min.	nein	weiß nicht
7	I	normal	30 Min.	ja 3 mal	8 St.
	II	normal	15 Min.	nein	9 St.
8	I	müde	40 Min.	2 mal	8 St.
	II	normal	20 Min.	nein	8 1/2 St.
9	I	müde	60 Min.	nein	5 St.
	II	normal	20 Min.	nein	9 St.
10	I	normal	30 Min.	nein	10 St.
	II	normal	20 Min.	nein	10 St.
11	I	normal	10-15 Min.	nein	weiß nicht
	II	normal	10-15 Min.	nein	10 St.
12	I	müde	5 Min.	nein	10 St.
	II	müde	5 Min.	nein	10 St.

Tab. 18. Angaben der Vpn über die Müdigkeit vor dem Schlafengehen, die geschätzte Einschlafzeit, Unterbrechungen des Einschlafens und über die geschätzte Schlafzeit. Nur eine Vp empfand die benötigte Einschlafzeit in der Medikamentennacht als länger (Vp 2). Eine Unterbrechung des Einschlafens wird nur für die Placebonacht angegeben.

Medikamentennacht an einen Traum, während nach der Placebonacht auf die Frage nach Träumen mit nein oder weiß nicht geantwortet wurde. 2 Vpn geben an, in der 1. Nacht geträumt zu haben, können aber nicht sagen, ob sie in der 2. Nacht geträumt haben (s. Tab. 19). Insgesamt gesehen berichtet die Mehrzahl der Vpn über mindestens ein Traumerlebnis in der Medikamentennacht. Von den Vpn, die Angaben über Träume machen, können sich mit Ausnahme von einer Vp (2) alle kaum oder nur undeutlich an den Trauminhalt erinnern. Die Träume wurden überwiegend als angenehm und neutral empfunden. Nur eine Vp (6) berichtet, in der Medikamentennacht aufregend geträumt zu haben.
Die Vpn erwachten in der Regel spontan. Vp 2 gibt an, durch Schaltgeräusche des Klimatisierungsaggregates geweckt worden zu sein. Vp 10 wurde in der Placebonacht nach 11 Stunden durch den Versuchsleiter geweckt (s. Tab. 20).
10 Vpn waren nach der Medikamentennacht ausgeschlafen. 2 Vpn (1, 3) fühlten sich nach der 2. Nacht leicht benommen (s. Tab. 20). Nach der Placebonacht beantwortete eine Vp (9) die Frage nach dem Ausgeschlafensein mit nein. (Jene Vp bezeichnete auch die Schlaftiefe als oberflächlich und schätzte die Schlafdauer mit nur 5 Stunden ein. Tatsächliche Schlafdauer: 7 Stunden 20 Minuten)
Die Schlaftiefe wurde von 8 Vpn für beide Nächte gleichermaßen als normal oder als tief bezeichnet (s. Tab. 20). 4 Vpn geben an, in der 2. Nacht tief geschlafen zu haben, während sie in der Placebonacht den Schlaf als normal oder als oberflächlich empfanden. 5 Vpn bezeichnen den Schlaf in der 2. Nacht als besser. 3 Vpn beurteilen den Schlaf in der Medikamentennacht als sehr gut, dagegen in der Placebonacht nur als gut. Nur Vp 11 glaubt, in der Placebonacht besser geschlafen zu haben.

Vp	Bed.	Erwachen in der Nacht	Träume	Traumerinnerung,-charakter
1	I	3 mal früh	nein	- -
	II	nein	nein	- -
2	I	3 mal	nein	- -
	II	1 mal 6^{00}	1 mal	sehr genau,angenehm,bedeutsam
3	I	nein	weiß nicht	- -
	II	3 mal	ja	kaum, neutral
4	I	nein	ja	undeutlich,angenehm,neutral
	II	1 mal	ja	undeutlich,angenehm
5	I	1 mal	nein	- -
	II	nein	nein	- -
6	I	1 mal	nein	- -
	II	1 mal 6^{00}, dann 10 mal	1 mal	undeutlich,aufregend
7	I	3 mal	ja	kaum
	II	nein	weiß nicht	- -
8	I	4 mal	weiß nicht	- -
	II	1 mal früh	weiß nicht	- -
9	I	1 mal	nein	- -
	II	2 mal	ja 2 mal	kaum
10	I	5 mal	ja	kaum,angenehm,neutral
	II	4 mal	ja	undeutlich,angenehm,neutral
11	I	2 mal	nein	- -
	II	2 mal	3 mal	undeutlich,angenehm,neutral
12	I	2 mal	ja	kaum,angenehm,neutral
	II	2 mal	weiß nicht	- -

Tab. 19. Angaben der Vpn über die Anzahl des Erwachens während der Nacht und über Traumerlebnisse.Entsprechende Antworten waren auf einem Fragebogen zu unterstreichen (s. Anhang S.115). Die Angaben über die Anzahl des Erwachens in der Nacht stimmen nur bei 3 Vpn mit der Schlaftiefenkurve überein. Die Mehrzahl der Vpn berichtet über ein Traumerlebnis in der Medikamentennacht.

Mit Ausnahme der Vp 3 empfanden alle Vpn den Schlaf in der Medikamentennacht als ruhig bzw. als sehr ruhig.
Betrachtet man die subjektiven Angaben der Vpn zusammenfassend, ergibt sich:
Die Mehrzahl der Vpn gab für die Placebonacht eine längere Einschlafzeit an.
Eine Unterbrechung der Einschlafzeit fand nur unter Bedingung II statt.
Die Dauer des Schlafes wurde in der Medikamentennacht insgesamt länger eingeschätzt.
Die Anzahl des Erwachens während der Nacht war in der Placebonacht insgesamt häufiger.
Die Mehrzahl der Vpn träumte in der Medikamentennacht.
2 Vpn fühlten sich nach dem Aufstehen leicht benommen.
Der Schlaf wurde in der Medikamentennacht im Vergleich zur Placebonacht insgesamt als tiefer und besser bezeichnet.

Vp	Bed.	Spontanes Erwachen	Ausge-schlafen?	Schlaf-tiefe	Schlafempfinden
1	I	ja	ja	normal	gut
	II	ja	leicht benommen	tief	sehr gut,ruhig
2	I	nein	ja	normal	gut, ruhig
	II	nein	ja	normal	gut, ruhig
3	I	ja	ja	normal	gut, ruhig
	II	ja	leicht benommen	tief	gut, unruhig
4	I	ja	ja	normal	gut, ruhig
	II	ja	ja	tief	gut, ruhig
5	I	ja	ja	normal	gut, ruhig
	II	ja	ja	normal	gut, ruhig
6	I	ja	ja	normal	sehr gut,sehr ruhig
	II	ja	ja	normal	sehr gut,sehr ruhig
7	I	ja	ja	normal	mittelmäßig
	II	ja	ja	normal	gut
8	I	ja	ja	tief	gut, ruhig
	II	ja	ja	tief	sehr gut, ruhig
9	I	ja	nein	ober-flächl.	mittelmäßig
	II	ja	ja	tief	gut
10	I	nein	ja	normal	gut, ruhig
	II	ja	ja	normal	sehr gut, ruhig
11	I	ja	ja	normal	sehr gut
	II	ja	ja	normal	gut, ruhig
12	I	ja	ja	normal	gut, ruhig
	II	ja	ja	normal	gut, ruhig

Tab. 20. Angaben der Vpn über das Erwachen und die Güte des Schlafes. Vp 2 gab an, am Morgen durch Schaltgeräusche des Klimaaggregates geweckt worden zu sein. Vp 9 wurde nach der Placebonacht nach 10 3/4 Stunden Schlaf durch den Versuchsleiter geweckt. in der Medikamentennacht schliefen alle Vpn gut bis sehr gut. 1 Vp (3) empfand den Schlaf unter Bedingung II als unruhig.

IV. ERGEBNISSE DER KLINISCH-CHEMISCHEN UNTERSUCHUNGEN

Die Ergebnisse der klinisch-chemischen Untersuchungen sind in Tab. 21-24 zusammengestellt.
Die Werte der SGOT sind bei 2 Vpn (6, 8) nach der Placebo-, bei 1 Vp (7) nach der Medikamentennacht gering erhöht (s. Tab. 21). Alle anderen Vpn zeigen lediglich geringfügige Schwankungen im Normalbereich. Die gleichen 3 Vpn weisen auch in ihrer GPT-Konzentration Erhöhungen auf. Ein Anstieg der Transaminasen nach der Medikamentennacht läßt sich jedoch nur bei Vp 7 feststellen. Die Werte erhöhen sich jeweils von 5 auf 15 mU/ml. Nach der Placebonacht sind bei Vp 7 die LAP- und die GLDH-Konzentration erhöht. Erhöhte GLDH-Werte finden sich auch bei Vp 6 nach der 1. Nacht und bei Vp 8 nach der 2. Nacht.

Bei der Betrachtung der Gesamtlipide fällt der Wert von 3600 mg% der Vp 4 nach der Medikamentennacht auf (s. Tab. 22). Es ist anzunehmen, daß es sich dabei um einen Fehler seitens des Laboratoriums handelt. Geringfügige Erhöhungen sind bei Vp 7 nach der Medikamenten- und bei Vp 10 nach der Placebonacht festzustellen. Insgesamt gesehen läßt sich keine pathologische Veränderung der Fettwerte im Blut nach Verabreichung von CG 3033 nachweisen.

Das Differentialblutbild zeigt im Vergleich der beiden Nächte keine Besonderheiten (s. Tab. 23). Bei 2 Vpn (1, 7) finden sich nach der Placebonacht vermehrt eosinophile Granulozyten im Blut. Die Lymphozyten lassen bei der Mehrzahl der Vpn Erhöhungen erkennen. Die Monozyten sind bei einigen Vpn vermindert.

Beim Blutbild ist eine leichte Anämie der Vp 10 zu erkennen (s. Tab. 24). Die Anzahl der Leuko- und Thrombozyten ist bei der Mehrzahl der Vpn jeweils nach beiden Nächten zu niedrig.

Vergleicht man die Mittelwerte der einzelnen Blutbestimmungen miteinander, so ergeben sich für die Erythro-, Leuko-, Thrombozyten und das Hämoglobin nach der Placebonacht höhere Werte als nach der Medikamentennacht. Ebenso verhält es sich mit der LAP, der GLDH und den Lipiden. Lediglich die GPT-Werte sind nach der Medikamentennacht höher.

Zusammenfassend betrachtet läßt sich kein Anhalt dafür finden, daß das Medikament bei einmaliger Verabreichung den Leber- und Fettstoffwechsel sowie das Blutbild beeinflußt. Eine allgemeine Erhöhung oder Erniedrigung bestimmter Werte nach der Medikamentennacht läßt sich nicht feststellen. Abweichungen vom Normalbereich dürften mehr zufälliger Natur sein.
Die erhöhten Leberwerte der Vpn 6, 7, 8 lassen sich nicht auf CG 3033 zurückführen, da sie einmal nach der 1.Nacht und einmal nach der 2. Nacht erhöht sind. Auch im Blutbild sind Abweichungen vom Normalbereich nicht auf eine der beiden Registriernächte verteilt. Leuko- und Thrombozyten sind jeweils nach beiden Nächten erniedrigt. Dies ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß die Bestimmungen erst 1-2 Tage später durchgeführt werden konnten, da ein Teil der Registriernächte auf das Wochenende fiel.

Vp	Bed.	GOT 0-12 mU/ml	GPT 0-12 mU/ml	LAP 0-22 mU/ml	GLDH 0-0,9 mU/ml
1	I	12	9	16	0,1
	II	9	6	16	0,7
2	I	8	8	-	0
	II	9	9	-	0
3	I	11	9	-	1,0
	II	11	14	11	1,0
4	I	9	5	13	0,5
	II	8	3	13	0
5	I	11	5	18	0,5
	II	11	5	18	0
6	I	15	8	16	1,9
	II	9	14	18	0
7	I	5	5	52	1,2
	II	15	15	13	0
8	I	15	20	10	0
	II	12	20	10	1,9
9	I	11	0	13	1,0
	II	-	-	-	-
10	I	6	6	23	1,0
	II	8	11	22	1,0
11	I	9	6	13	0,3
	II	9	8	21	0,2
12	I	5	5	21	0,2
	II	5	5	21	0

Tab. 21. Konzentration der Leberenzyme nach beiden Registriernächten. Bei Vp 7 stiegen die Transaminasen nach der Medikamentennacht über die Norm an; LAP und GLDH waren nach der Placebonacht erhöht.
(Ein Strich - bedeutet, es wurde keine Bestimmung durchgeführt.)

Vp	Bed.	Gesamt-lipide 600-1000 mg%	Gesamt-cholesterin 150-260 mg%	Neutralfett 75-175 mg%
1	I	760	199	-
	II	700	830	-
2	I	895	252	-
	II	830	208	-
3	I	900	173	-
	II	820	174	-
4	I	540	268	76
	II	3600 ?	164	105
5	I	630	171	119
	II	700	163	119
6	I	570	194	-
	II	670	224	-
7	I	780	190	76
	II	1133	217	62
8	I	882	194	-
	II	813	176	-
9	I	750	168	62
	II	-	-	-
10	I	1050	145	-
	II	820	154	-
11	I	630	190	76
	II	540	165	65
12	I	750	164	-
	II	687	164	-

Tab. 22. Blutfettwerte der Vpn nach beiden Registriernächten. Der Wert von 3600 mg% bei Vp 4 dürfte auf einen Fehler des Laboratoriums zurückzuführen sein.

Vp	Bed.	Jugd. 0-1%	Stab. 3-5%	Segm. 58-66%	Eos. 2-4%	Baso. 2-4%	Lymph. 20-35%	Mono. 4-8%
1	I	0	-	48	12	0	40	-
	II	0	-	48	9	0	43	-
2	I	0	4	65	1	0	30	0
	II	0	2	65	3	0	28	2
3	I	0	-	44	4	0	48	4
	II	0	2	48	1	0	47	2
4	I	0	-	70	2	0	22	5
	II	0	2	64	4	0	27	4
5	I	0	-	60	6	2	32	1
	II	0	-	57	4	1	35	3
6	I	0	-	24	4	0	68	4
	II	0	-	20	4	2	88	4
7	I	0	-	40	10	2	44	4
	II	0	4	20	6	0	60	-
8	I	0	-	51	3	1	41	4
	II	0	1	62	-	0	36	1
9	I	0	2	62	-	0	36	-
	II	-	-	-	-	-	-	-
10	I	0	-	54	-	0	45	-
	II	-	-	60	-	0	36	2
11	I	0	2	39	3	0	50	6
	II	1	1	41	1	0	48	8
12	I	0	1	18	4	0	73	4
	II	0	2	32	8	0	50	8

Tab. 23. Differentialblutbild der einzelnen Vpn nach beiden Nächten. Die Lymphozyten sind bei der Mehrzahl der Vpn unter beiden Bedingungen erhöht.

Vp	Bed.	Hämoglobin 88-110%	14-17,5 g%	Erythrozyten 4,5-5,5 Mio./cmm	Leukozyten 6000-8000 /cmm	Thrombozyten 200000-300000/cmm
1	I	-	-	4,42	5800	144000
	II	-	-	3,9	5800	138000
2	I	106	16,9	5,05	4800	138000
	II	101	16,0	4,7	5200	136000
3	I	-	-	4,75	4400	128000
	II	-	-	4,6	4200	132000
4	I	116	18,3	5,85	7000	210000
	II	97	15,4	4,3	4800	200000
5	I	97	15,4	4,05	5600	-
	II	99,5	15,9	4,65	4200	-
6	I	99,5	15,8	4,6	3200	162000
	II	115	18,3	5,6	3600	148000
7	I	97,1	15,4	4,8	5800	190000
	II	93	14,7	4,6	4400	184000
8	I	97	15,4	4,8	5200	162000
	II	97	15,4	4,9	5000	162000
9	I	95	15,3	4,7	5700	238000
	II	-	-	-	-	-
10	I	83,3	13,3	3,9	4800	144000
	II	78	12,4	4,15	4800	168000
11	I	102	16,1	4,83	6500	184000
	II	106	16,9	4,83	5600	188000
12	I	109	17,2	4,95	4200	176000
	II	102	16,1	4,9	4400	175000

Tab. 24. Blutbild der Vpn am Morgen nach den beiden Registriernächten. Es finden sich allgemein zu wenig Leuko-und Thrombozyten. Bei Vp 10 ist eine leichte Anämie zu erkennen.

C. D I S K U S S I O N

I. AUSWAHL DER VERSUCHSPERSONEN

CG 3033 stellt ein neuartiges Sedativum und Hypnoticum dar, das bisher lediglich 10 gesunden Vpn und 19 Leprakranken verabreicht wurde. Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um die erste experimentelle Untersuchung über die Wirkung von CG 3033 auf den Schlaf des Menschen, die mit der polygraphischen Registrierung von EEG, EOG, EMG und Bettbewegungen durchgeführt wurde. Aus diesem Grunde sollte die Auswahl der Vpn unter bestimmten Gesichtspunkten erfolgen.
Die geringe Anzahl der Vpn erforderte ein möglichst homogenes Kollektiv. Es wurden nur Vpn ausgewählt, die subjektiv an keinerlei Schlafstörungen litten. Da sich die elektroencephalographischen Schlafmuster mit dem Alter verändern (21), war es nötig Vpn einer gleichen Altersklasse auszuwählen. Die Vpn sollten keinen ungewöhnlichen störenden Einflüssen - wie unregelmäßige Arbeitszeit und besonderen physischen und psychischen Belastungen - ausgesetzt sein.
Die Wahl männlicher Vpn ist darauf zurückzuführen, daß vor einigen Jahren ein Hypnoticum aus der Reihe der Piperidinderivate teratogene Eigenschaften zeigte. Obwohl sich in Tierversuchen mit CG 3033 kein Hinweis für eine teratogene Wirkung ergab, wurde von einer Prüfung des Präparats an weiblichen Vpn abgesehen, um jedes Risiko in dieser Hinsicht auszuschließen.

II. BEEINFLUSSUNG DES SCHLAFES DURCH MEDIKAMENTE UND GENUSSMITTEL

Da eine Vielzahl pharmakologischer Substanzen den Schlafverlauf beeinflußt, wurden die Vpn gebeten, ohne Absprache mit dem Institut keinerlei Medikamente einzunehmen. Eine Vp (1) nahm jedoch vor der Medikamenten-

nacht wegen einer beginnenden Erkältung Lutschtabletten (Frubienzym^{R}) zu sich. Ein Hinweis über einen Einfluß der Wirkstoffe dieser Tabletten - Papain, Lysozym und Bacitracin - auf den Schlaf konnte in der zugänglichen Literatur nicht gefunden werden.

Es ist bekannt, daß Alkohol Veränderungen des normalen Schlafablaufes bewirkt. Während der ersten 5 Stunden des Schlafes werden Traumperioden weniger häufig beobachtet (25). Außerdem kann Alkohol die Wirkung eines Pharmakons potenzieren, wie dies bei Medikamenten aus der Reihe der Psychopharmaka nachgewiesen ist.
Deshalb wurden die Vpn gebeten, während der Versuchstage keinen Alkohol zu sich zu nehmen. Einige der Vpn waren es gewohnt zum Abendessen ein Bier zu trinken und erkundigten sich, ob sie diese Gewohnheit nicht beibehalten dürften. Daraufhin wurde ihnen das Trinken eines Bieres zu Abendessen gestattet. Sie wurden aber ausdrücklich darauf hingewiesen nach 20 Uhr keinen Alkohol mehr zu sich zu nehmen. Diese Entscheidung erfolgte in der Annahme, daß der Blutalkoholabbau zum Zeitpunkt der Tabletteneinnahme - etwa 3-4 Stunden später - erfolgt sein müßte. Auch bei Vp 12, die abends 2 Bier trank, ist eine Beeinflussung des Schlafes nicht zu erwarten. Mit der Angabe "2 Bier" ist in Bayern in der Regel ein Liter Bier gemeint. Bei einem durchschnittlichen Alkoholgehalt von 4% erzeugt ein Liter Bier bei einem 65 kg schweren Menschen eine Alkoholkonzentration von 0,5 Promille im Blut.(49).
Der Abbau des Alkohols beträgt beim Mann im Schnitt 0,15 Promille in der Stunde. Da das Bier vor 20 Uhr getrunken wurde und die Tabletteneinnahme etwa 4 Stunden später erfolgte, dürfte der Alkohol bis zu diesem Zeitpunkt abgebaut worden sein.
GRESHAM et al. (25) verabreichten den Vpn kurz vor dem Schlafengehen 1g/kg Körpergewicht 95%igen Äthylalkohol. Diese Alkoholmenge führt bei einem 65 kg schweren Mann

zu einer Blutalkoholkonzentration von über 1 Promille. Wegen der geringen Menge Alkohol und des Abbaues bis zum Schlafengehen dürfte eine Wirkung des Alkohols auf den Schlaf in der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen sein.

Coffein bewirkt nach GRESHAM et al. (25) keine Veränderungen des REM-Schlafes. Wird coffeinhaltiger Kaffee vor dem Schlafengehen getrunken, ist der Tiefschlafanteil in den ersten 3 Stunden des Nachtschlafes reduziert (63).
Während der Versuchstage wurde von den Vpn nur morgends und mittags Kaffee getrunken. Ein Einfluß auf den Schlaf ist damit ausgeschlossen.

Nicotin dürfte, da die Rauchgewohnheiten während der Versuchstage etwa in gleicher Weise beibehalten wurden, den Schlaf in beiden Registriernächten nicht unterschiedlich beeinflußt haben.

III. FIRST NIGHT EFFECT

Viele Forscher führen bei Schlafuntersuchungen mehr als eine Eingewöhnungsnacht durch. Nach AGNEW, WEBB und WILLIAMS (2) sind Versuchspersonen bereits in der 2. Nacht an die Laboratoriumsbedingungen gewöhnt und zeigen kaum mehr den sog. "first night effect".
Da die Untersuchung mit Studenten durchgeführt wurde, die nicht einen besonderen Schlafkomfort gewohnt waren, da der Eindruck eines Laboratoriums durch die wohnliche Ausstattung der Schlafkammer reduziert war, und da die Elektrodenableitungen auf Grund langjähriger Laboratoriumserfahrung das Wohlbefinden der Vpn praktisch nicht beeinträchtigten, wurde angenommen, daß eine Eingewöhnungsnacht ausreichend sei.

IV. DOPPELBLINDVERSUCH

Es ist heute üblich bei Arzneimittelprüfungen einen Doppelblindversuch durchzuführen, d.h. die Versuchspersonen und der Versuchsleiter sind über die Reihenfolge der verabreichten Medikamente und Placebos nicht informiert. Damit soll verhindert werden, daß die erwartete Wirkung subjektiv beeinflußt wird.
Bei der vorliegenden Untersuchung wurde nur ein einfacher Blindversuch mit Unkenntnis der Vpn über die Reihenfolge der Tablettenapplikation durchgeführt, da das Medikament klinisch noch nicht geprüft worden war, und die Wirkungsdauer nicht bekannt war. Es bestand die Möglichkeit, daß CG 3033 bei Verabreichung vor der 1. Registriernacht noch einen Effekt auf die 2. Nacht, d.h. auf die Placebonacht ausübt.
Von Phenobarbital z.B. ist bekannt, daß es innerhalb von 24 Stunden nur zu 11% bis 23% aus dem Organismus eliminiert wird (12). Auch Vertreter der Benzodiazepine werden erst im Laufe von Tagen restlos ausgeschieden (49). Nach Verabreichung von Barbituraten und Benzodiazepinen sind Nachwirkungen mit Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit über den ganzen folgenden Tag über beobachtet worden (48, 60).
Diese Überlegung war Bestandteil der Versuchsplanung und führte zu der Entscheidung CG 3033 nur vor der 2. Registriernacht zu verabreichen, sodaß nur ein einfacher Blindversuch vorlag.

V. AUSWERTUNGSTECHNIK

1. Visuelle Auswertung

Die Verwendung der von RECHTSCHAFFEN und KALES (74) vorgeschlagenen Methode der Ableitungs- und Auswertungstechnik setzt sich international mehr und mehr durch. Diese standardisierte Technik ermöglicht es,

Ergebnisse von Schlafregistrierungen verschiedener Laboratorien untereinander zu vergleichen. Trotz der Standardisierung erlaubt die visuelle Auswertungsmethode bei der Vielzahl elektroencephalographischer Schlafmuster dem Auswerter in gewissem Maße noch eigene Interpretationsmöglichkeiten. Dies trifft insbesondere für das Schlafstadium REM zu.

Während einer Periode ohne schnelle Augenbewegungen, EEG ähnlich Schlafstadium 1 und erkennbaren Muskeltonus erhebt sich für den Auswerter manchmal die Frage, ob diese Periode noch als Stadium REM zu werten ist. Ein Anstieg des Muskeltonus, hervorgerufen durch Myokloni, die während des REM-Schlafes häufig auftreten, oder ein länger anhaltender phasischer Anstieg des Muskeltonus, verbunden mit Körperbewegung, konnte durch die zusätzliche Registrierung des Aktogrammes besser erkannt werden.

Insofern war bei fraglichen Schlafstadienbestimmungen das Aktogramm für die endgültige Entscheidung eine zusätzliche Hilfe.

2. Statistische Auswertung

Die Signifikanzprüfungen wurden mit 2 verschiedenen statistischen Tests durchgeführt. In der Berechnung signifikanter Unterschiede ergeben sich zwischen T-Test und WILCOXON-Test kaum Diskrepanzen.

Das Signifikanzniveau wurde für die gesamte Registrier- bzw. Schlafzeit, die Einzelstunden und die Zeitintervalle 1.-2., 1.-3. Stunde usw. bis zur 1.-7. Stunde einmal für die gesamte Registrierzeit und einmal für die definierte Schlafzeit berechnet. Es ist bei der Betrachtung der Ergebnisse zu berücksichtigen, daß verschiedene auf Signifikanz geprüfte Unterschiede miteinander korrelieren.

Ein Signifikanzniveau in aufeinanderfolgenden Einzelstunden wird nicht selten durch Zusammenfassung grösserer Zeitintervalle erhöht; z.B. Schlafstadium 3: 2. und 3. Stunde $p \leq 0{,}1$, 1.-2. und 1.-3. Stunde $p \leq 0{,}01$. Andererseits können signifikante Unterschiede in den Einzelstunden bei Berechnung in größeren Zeitintervallen nicht mehr zur Geltung kommen; z.B. Schlafstadium 4: 3. Stunde $p \leq 0{,}02$, 1.-2. und 1.-3. Stunde nicht signifikant.

Das Gleiche gilt für die Berechnungen, bezogen auf die gesamte Registrierzeit bzw. Schlafzeit. Es wurden z.B. für Schlafstadium 3 in den Einzelstunden keine signifikanten Unterschiede berechnet; dagegen ist eine Zunahme des Schlafstadiums 3 in der Medikamentennacht bei Berechnung auf die gesamte Registrierzeit hochsignifikant ($p \leq 0,01$). (Allen Beispielen liegen Signifikanzprüfungen des WILCOXON-Testes zugrunde).

Somit ergeben sich für die einzelnen Signifikanzprüfungen im Zusammenhang betrachtet verschiedene Interpretationsmöglichkeiten.

VI. REDUZIERUNG DER WACHPHASEN UNTER CG 3033

Im Auftreten des Wachstadiums 0 unter beiden Bedingungen wurden signifikante Unterschiede berechnet.
In der 1.-2., 1.-3. und 1.-4. Stunde der Schlafzeit ist die Häufigkeit des Wachstadiums 0 in der Medikamentennacht signifikant reduziert (WILCOXON-Test $p \leq 0,02$).
In der 1.-5, Stunde ist eine Verminderung der Wachphasen noch wahrscheinlich signifikant ($p \leq 0,05$).
Wenn man die Häufigkeit des Wachstadiums 0 als Maß für die Wirkung von CG 3033 nimmt, würde das bedeuten, daß das Medikament bis zur 4. Stunde der Schlafzeit die volle Wirkung entfaltet.
Die Tatsache, daß sich in der 1. Stunde der gesamten Registrierzeit keine signifikanten Unterschiede ergeben, läßt darauf schließen, daß CG 3033 das Einschlafverhalten nicht beeinflußt. Da die Tabletteneinnahme etwa 20 Minuten vor dem Zubettgehen erfolgte, und die durchschnittliche Einschlafzeit in der Medikamentennacht 17 Minuten betrug, ist anzunehmen, daß die volle Wirkung von CG 3033 erst 40 Minuten nach Einnahme einsetzt.
In der 7. Stunde treten unter Bedingung II Wachphasen anteilsmäßig mehr auf. In der gleichen Stunde erfolgt eine signifikante Zunahme des Einschlafstadiums 1 in der Medikamentennacht (WILCOXON-Test $p \leq 0,02$). Beides spricht dafür, daß nach der 6. Stunde ein gehäuftes

Erwachen der Vpn mit nachfolgendem erneutem Einschlafprozess erfolgt. Dies ließe sich damit erklären, daß die Wirkung von CG 3033 bereits nach 6 Stunden abgeklungen ist.

VII. ZUNAHME DES Δ-SCHLAFES UNTER CG 3033

Der Δ-Schlaf nahm in der Medikamentennacht signifikant zu (WILCOXON-Test $p \leq 0,02$). Der Anteil des Schlafstadiums 3 ist im Vergleich zur Placebonacht nach Gabe von CG 3033 hochsignifikant um 35% erhöht ($p \leq 0,01$). Die höchsten signifikanten Unterschiede wurden in der 1.-2. und 1.-3. Stunde der Schlafzeit berechnet (T-Test $p \leq 0,001$, $p \leq 0,005$). Der größte Zuwachs des Schlafstadiums 3 erfolgt in der 2. und 3. Stunde nach dem Einschlafen um jeweils 4 Minuten. Schlafstadium 4 ist in der 3. Registrierstunde signifikant um 8 1/2 Minuten vermehrt (WILCOXON-Test $p \leq 0,02$).
Setzt man eine Beziehung zwischen Zunahme des Δ-Schlafes und der Wirkung von CG 3033 fest, so liegt das Wirkungsmaximum in der 2. und 3. Stunde nach dem Einschlafen. Dazu paßt auch die Beobachtung, daß Wachstadium 0 in diesem Zeitraum unter Bedingung II nicht auftritt.

Da die hochsignifikante Zunahme des Schlafstadiums 3 in der Medikamentennacht nicht allein durch die längere Registrierzeit zu erklären ist, ist die Frage interessant, auf Kosten welches anderen Schlafstadiums diese Zunahme erfolgt.
Schlafstadium 2 bleibt in beiden Nächten mit jeweils 43% gleich. Setzt man aber die längere Registrierzeit in der Medikamentennacht um 4,1% und den hohen Anteil des Schlafstadiums am Gesamtschlaf in Beziehung, so nimmt Schlafstadium 2 prozentual gesehen um rund 2% ab. Es erfolgt also ein Teil der Zunahme des Schlafstadiums 3 auf Kosten von Schlafstadium 2.

Schlafstadium 3 wird nicht auf Kosten des REM-Schlafes vermehrt. Der Traumschlaf wird unter CG 3033 nicht vermindert, er nimmt im Vergleich zur Placebonacht sogar nicht signifikant um 9% zu. Dieses Ergebnis erlaubt die Aussage, daß CG 3033 in der verwendeten Dosierung keine Reduktion des REM-Schlafes bewirkt.

Die Zunahme des Δ-Schlafes und das Fehlen einer REM-Reduktion stehen im Gegensatz zu Beobachtungen wie sie bei anderen Schlafmitteln gemacht wurden.
Ein Großteil der Hypnotica bewirkt Veränderungen des Traumschlafes und beeinflußt die Tiefschlafstadien. Von den Barbituraten ist bekannt, daß sie den Traumschlaf unterdrücken (7, 39, 47, 52, 86). Unter Phenobarbital wurde außer einer Reduktion des REM-Schlafes auch eine Abnahme des Tiefschlafstadiums 4 beobachtet (22, 91). Ähnlich verhält es sich mit Gluthedimid, das außerdem eine Zunahme des Schlafstadiums 2 bewirkt (24). Nach Gabe von Benzodiazepinen sind Veränderungen der Schlafstadien 3 und 4 beobachtet worden. 10 mg Diazepam führen zu einer Abnahme des Tiefschlafstadiums 4 (35, 42, 44). Dagegen beschreibt LECHNER (50) eine Zunahme der tiefen Schlafstadien 3 und 4 nach Gabe von Nitrazepam.
Insgesamt gesehen finden sich nur sehr wenige Arbeiten, die eine Vermehrung der Tiefschlafstadien unter der Wirkung eines Hypnoticums beschreiben. Eine Abnahme des Δ-Schlafes nach Gabe von verschiedenen Schlafmitteln wurde wesentlich häufiger beobachtet.

VIII. TIEFSCHLAF UND MENSCHLICHES WACHSTUMSHORMON

Neuere Untersuchungen zeigen, daß eine Beziehung zwischen dem Tiefschlaf und der Plasmakonzentration des menschlichen Wachstumshormons besteht (32, 79, 80, 83). Mit dem Eintritt der Tiefschlafphasen kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Wachstumshormon.

Erwachen der Vpn mit nachfolgendem erneutem Einschlafprozess erfolgt. Dies ließe sich damit erklären, daß die Wirkung von CG 3033 bereits nach 6 Stunden abgeklungen ist.

VII. ZUNAHME DES Δ-SCHLAFES UNTER CG 3033

Der Δ-Schlaf nahm in der Medikamentennacht signifikant zu (WILCOXON-Test $p \leq 0,02$). Der Anteil des Schlafstadiums 3 ist im Vergleich zur Placebonacht nach Gabe von CG 3033 hochsignifikant um 35% erhöht ($p \leq 0,01$). Die höchsten signifikanten Unterschiede wurden in der 1.-2. und 1.-3. Stunde der Schlafzeit berechnet (T-Test $p \leq 0,001$, $p \leq 0,005$). Der größte Zuwachs des Schlafstadiums 3 erfolgt in der 2. und 3. Stunde nach dem Einschlafen um jeweils 4 Minuten. Schlafstadium 4 ist in der 3. Registrierstunde signifikant um 8 1/2 Minuten vermehrt (WILCOXON-Test $p \leq 0,02$).
Setzt man eine Beziehung zwischen Zunahme des Δ-Schlafes und der Wirkung von CG 3033 fest, so liegt das Wirkungsmaximum in der 2. und 3. Stunde nach dem Einschlafen. Dazu paßt auch die Beobachtung, daß Wachstadium 0 in diesem Zeitraum unter Bedingung II nicht auftritt.

Da die hochsignifikante Zunahme des Schlafstadiums 3 in der Medikamentennacht nicht allein durch die längere Registrierzeit zu erklären ist, ist die Frage interessant, auf Kosten welches anderen Schlafstadiums diese Zunahme erfolgt.
Schlafstadium 2 bleibt in beiden Nächten mit jeweils 43% gleich. Setzt man aber die längere Registrierzeit in der Medikamentennacht um 4,1% und den hohen Anteil des Schlafstadiums am Gesamtschlaf in Beziehung, so nimmt Schlafstadium 2 prozentual gesehen um rund 2% ab. Es erfolgt also ein Teil der Zunahme des Schlafstadiums 3 auf Kosten von Schlafstadium 2.

Schlafstadium 3 wird nicht auf Kosten des REM-Schlafes vermehrt. Der Traumschlaf wird unter CG 3033 nicht vermindert, er nimmt im Vergleich zur Placebonacht sogar nicht signifikant um 9% zu. Dieses Ergebnis erlaubt die Aussage, daß CG 3033 in der verwendeten Dosierung keine Reduktion des REM-Schlafes bewirkt.

Die Zunahme des Δ-Schlafes und das Fehlen einer REM-Reduktion stehen im Gegensatz zu Beobachtungen wie sie bei anderen Schlafmitteln gemacht wurden.
Ein Großteil der Hypnotica bewirkt Veränderungen des Traumschlafes und beeinflußt die Tiefschlafstadien. Von den Barbituraten ist bekannt, daß sie den Traumschlaf unterdrücken (7, 39, 47, 52, 86). Unter Phenobarbital wurde außer einer Reduktion des REM-Schlafes auch eine Abnahme des Tiefschlafstadiums 4 beobachtet (22, 91). Ähnlich verhält es sich mit Gluthedimid, das außerdem eine Zunahme des Schlafstadiums 2 bewirkt (24). Nach Gabe von Benzodiazepinen sind Veränderungen der Schlafstadien 3 und 4 beobachtet worden. 10 mg Diazepam führen zu einer Abnahme des Tiefschlafstadiums 4 (35, 42, 44). Dagegen beschreibt LECHNER (50) eine Zunahme der tiefen Schlafstadien 3 und 4 nach Gabe von Nitrazepam.
Insgesamt gesehen finden sich nur sehr wenige Arbeiten, die eine Vermehrung der Tiefschlafstadien unter der Wirkung eines Hypnoticums beschreiben. Eine Abnahme des Δ-Schlafes nach Gabe von verschiedenen Schlafmitteln wurde wesentlich häufiger beobachtet.

VIII. TIEFSCHLAF UND MENSCHLICHES WACHSTUMSHORMON

Neuere Untersuchungen zeigen, daß eine Beziehung zwischen dem Tiefschlaf und der Plasmakonzentration des menschlichen Wachstumshormons besteht (32, 79, 80, 83). Mit dem Eintritt der Tiefschlafphasen kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Wachstumshormon.

Während der Tiefschlafphasen sind erhöhte Konzentrationen des Wachstumshormons nachzuweisen.
OGUNREMI et al. (66) untersuchten die Wachstumshormonkonzentrationen nach Gabe von Amylobarbital und Benzoctamine. Während unter Amylobarbital eine Abnahme des Tiefschlafes erfolgte, und nach dem Absetzen ein reboundeffect auftrat, konnte unter Benzoctamine dergleichen nicht beobachtet werden. Es kam jedoch nach dem Absetzen in beiden Fällen zu einem Anstieg der Wachstumshormonkonzentration im Blut.
Nach diesem Ergebnis scheint es keine genaue Beziehung des Wachstumshormons zur Dauer des Δ-Schlafes zu geben.
ZIR et al. (90) beschreiben, daß zwischen dem Wachstumshormonspiegel in der Nacht und der körperlichen Anstrengung am Tage eine Beziehung besteht.
Körperliche Anstrengung am Tage führt zu einer Zunahme der tiefen Schlafstadien 3 und 4 während des Nachtschlafes (8). Auch bei längerem Hungern nimmt der Δ-Schlaf zu (59). Es wurde beobachtet, daß die Gewichtsabnahme nach Verabreichung von Appetitzüglern mit einem Anstieg der tiefen Schlafstadien verbunden ist (55).
Hyperthyreote Personen weisen während der Nacht mehr Tiefschlaf auf als Gesunde. Dagegen tritt bei hypothyreoten Menschen während des Schlafes Tiefschlafstadium 4 sehr wenig bzw. gar nicht auf (69).
Es konnte nachgewiesen werden, daß es bei Hungern zu einem Anstieg der Wachstumshormonkonzentration während des Schlafes kommt (71).
Körperliche Anstrengung, Gewichtsabnahme und Hyperthyreodismus haben gemeinsam, daß vermehrt Körperreserven mobilisiert werden. Es läßt sich vermuten, daß unter diesen Bedingungen die Zunahme des Tiefschlafes in irgendeiner Weise zur Restitution beiträgt.
Es ist dabei interessant, daß die Zunahme des Δ-Schlafes während Hungerns mit einer Abnahme des REM-Schlafes verbunden ist, wogegen bei körperlicher Anstrengung am Tage der REM-Schlaf nicht beeinflußt wird, und die Zunahme des Δ-Schlafes auf Kosten der Schlafstadien 1 und 2 erfolgt.

IX. BEURTEILUNG DER SUBJEKTIVEN ANGABEN DER VPN

Subjektive Angaben der Vpn müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da sie häufig nicht den elektroencephalographisch erhaltenen Ergebnissen entsprechen. Die Angaben über die Anzahl der Träume und Wachphasen während der Nacht stimmen nur selten mit der Schlaftiefenkurve überein.
Ein Vergleich der Angaben über die Häufigkeit des Erwachens während der Nacht ergibt bei der Mehrzahl der Vpn keine Übereinstimmung mit der Schlaftiefenkurve. Lediglich bei 3 Vpn entsprechen die Angaben in beiden Nächten den EEG-Aufzeichnungen.

Die Mehrzahl der Vpn bezeichnet den Schlaf in der Medikamentennacht als tiefer und besser. Das subjektiv bessere Schlafempfinden korreliert mit der Zunahme der Tiefschlafstadien und der Reduzierung der Wachphasen.
Der Tiefschlaf hat einen erholsamen Effekt (73). Er wird nach Entzug in ähnlicher Weise nachgeholt, wie dies für den REM-Schlaf der Fall ist, und ist damit für den Erholungseffekt des Schlafes von Bedeutung.
JOVANOVIC (34) berichtet, daß sich seine Vpn nur erholt fühlten, wenn alle Schlafstadien in bestimmten Zeitspannen durchlaufen wurden, und die prozentualen Verhältnisse der Schlafstadien zueinander nicht gestört wurden.
KARACAN et al. (46) untersuchten das Verhalten schlafloser und normal schlafender Personen. Schlaflose zeigten mehr Schlafstadium 4 und weniger Schlafstadium 2 als die Kontrollgruppe. Ihrer Meinung nach hängt die Klage über schlechten Schlaf mit der persönlichen Einschätzung des Einschlafbeginns, der Einschlafdauer, der Häufigkeit des Erwachens und der gesamten Schlafzeit zusammen. Wahrscheinlich trägt eine lange Einschlafzeit,

häufiges Erwachen und häufiger Wechsel von und zu Schlafstadium 1 dazu bei, den Schlaf als nicht erholsam zu empfinden.
Die Frage, welche Faktoren das Urteil über die Güte des Schlafes bestimmen, kann noch nicht endgültig beantwortet werden.

In der vorliegenden Untersuchung fühlten sich am Morgen nach der Placebonacht mit Ausnahme einer Vp alle ausgeschlafen. Nach der Medikamentennacht gaben 2 Vpn an, leicht benommen zu sein. Diese Benommenheit könnte vielleicht auf eine Nachwirkung von CG 3033, einen sog. "hang-over-effect", zurückzuführen sein.
LEWIS (54) weist darauf hin, daß bei Beurteilungen der "hang-over-effects" von Hypnotica neben den pharmako-kinetischen Vorgängen auch psychologische Aspekte zu berücksichtigen sind.
Auf Grund der Ergebnisse gibt es Anzeichen dafür, daß die Wirkung von CG 3033 nach 6 Stunden abgeklungen ist. Es müßten bei weiteren Untersuchungen Tests auf Leistungs- und Reaktionsfähigkeit am Morgen durchgeführt werden, um einen echten "hang-over-effect" sicher auszuschließen.

Die Mehrzahl der Vpn berichtete, in der Medikamentennacht ruhig bzw. sehr ruhig geschlafen zu haben, d. h. im Vergleich zur Placebonacht ruhiger. Betrachtet man jedoch die Häufigkeit der Schlafstadienwechsel in der Medikamentennacht, so wurde für die gesamte Schlaf- und Registrierzeit eine signifikante Zunahme der Schlafstadienwechsel berechnet. Wenn die Häufigkeit der Schlafstadienwechsel etwas über die Ruhe des Schlafes aussagt, schlafen die Vpn in der Medikamentennacht bis zur 6. Stunde objektiv unruhiger. Dieses Ergebnis kann als weiterer Hinweis gewertet werden, daß die Wirkung von CG 3033 nach 6 Stunden abgeklungen ist.

X. NOTWENDIGKEIT EINER WEITEREN PRÜFUNG VON CG 3033

Von anderen Schlafmitteln aus der Reihe der Piperidinderivate unterscheidet sich CG 3033 in erster Linie durch die fehlende REM-Suppression und durch die Zunahme des Schlafstadiums 3. Diese Feststellung schließt jedoch nicht aus, daß CG 3033 in anderer Dosierung eine Abnahme des REM- und Δ-Schlafes bewirken könnte. Auf Grund der Angaben der Herstellerfirma kann man annehmen, daß mit 100 mg CG 3033 eher niedrig als hoch dosiert wurde.
Der Effekt unterschiedlicher Dosen wird am Beispiel des Flurazepams deutlich. 30 mg Flurazepam bewirken neben einer leichten Abnahme des REM-Schlafes eine deutliche Verminderung des Schlafstadiums 4. Durch 60 mg Flurazepam werden die Tiefschlafstadien jedoch nicht beeinflußt, während der REM-Schlaf erheblich vermindert wird (41).
Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten CG 3033 in höherer Dosierung über längere Zeit zu verabreichen.

Zusammenfassend gesehen zeigt CG 3033 keine unerwünschten Wirkungen auf den Nachtschlaf gesunder Vpn. Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß ein Hypnoticum vor allem in der Therapie von Schlafstörungen Verwendung findet. Es ist deshalb notwendig die Wirkung von CG 3033 bei Schlafstörungen zu prüfen. Daneben ist eine umfassende klinische Prüfung des Präparats auf Nebenwirkungen, Teratogenität, Abhängigkeits-, Toleranz-, und Entzugserscheinungen nötig. Die Frage eines "hangover-effect" müßte geklärt werden. Die vorliegende Untersuchung kann nur als Beitrag aufgefaßt werden, die schlafördernde Wirkung von CG 3033 zu objektivieren.

D. Z U S A M M E N F A S S U N G

An Hand der Schlaftiefenkurve wurde die Wirkung einer einmaligen Dosis von 100 mg CG 3033 auf den Nachtschlaf von 12 gesunden männlichen nicht schlafgestörten Versuchspersonen (Vpn) im Alter von 20 bis 28 Jahren untersucht. Die Vpn schliefen in 3 aufeinanderfolgenden Nächten zu ihrer gewohnten Schlafzeit in einer vollklimatisierten und schallabgeschirmten Kammer. Die 1. Nacht diente der Eingewöhnung. Etwa 20 Minuten vor dem Zubettgehen wurde - bei Unkenntnis der Vpn über die Reihenfolge - am 2. Abend ein Placebo und am 3. Abend CG 3033 verabreicht. Die Aufzeichnung von EEG, EOG, EMG und Bettbewegung erfolgte sofort nach dem Zubettgehen fortlaufend bis zum spontanen Erwachen der Vpn am Morgen. Die Schlafstadien wurden für ein Analyseninterval von je 30 Sekunden visuell nach dem Manual von RECHTSCHAFFEN und KALES (74) bestimmt. Die Auswertung der Daten erfolgte zeichnerisch und rechnerisch mit Hilfe des Computers TR 440. Am Morgen wurde den Vpn zur Untersuchung der Leberenzyme, der Fettwerte und des Blutbildes Blut entnommen. Subjektive Angaben der Vpn zum Schlaf wurden mit einem Fragebogen erfaßt.

Die statistische Auswertung ergab:

1. Der Gesamtanteil des Schlafstadiums 3 nahm unter CG 3033 signifikant um 35% zu. Der größte Zuwachs erfolgte in der 2. und 3. Stunde der Schlafzeit.
2. Wachphasen (Wachstadium 0) traten unter CG 3033 in der 1.-4. Stunde signifikant weniger häufig auf.
3. Es wurden unter CG 3033 signifikant mehr Schlafstadienwechsel beobachtet.

Außer diesen signifikanten Unterschieden ergab sich:

1. Die Schlafzeit nahm unter CG 3033 um durchschnittlich 24 Minuten nicht signifikant zu.

2. Der Anteil des REM-Schlafes wurde unter CG 3033 nicht vermindert, er nahm sogar im Schnitt um 9% nicht signifikant zu. Diese Zunahme erfolgte in der 2. Hälfte der Nacht. Die 1. REM-Periode trat unter CG 3033 um durchschnittlich 17 Minuten früher auf.

3. Der Schlaf unter CG 3033 wurde von allen Vpn als gut bis sehr gut bezeichnet. 2 Vpn fühlten sich am Morgen nach der CG 3033-Nacht leicht benommen.

Es spricht einiges dafür, daß die Wirkung von CG 3033 nach 6. Stunden Schlaf abgeklungen ist. Auf Grund der signifikanten Unterschiede in den ersten Stunden des Schlafes ist anzunehmen, daß CG 3033 in der 2. bis 3. Stunde nach dem Einschlafen das Wirkungsmaximum entfaltet.

E. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AGNEW H.W., WEBB W.B., WILLIAMS R.L.: The effects of stage four sleep deprivation. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 17, 68, 68-70 (1964).

2. AGNEW H.W., WEBB W.B., WILLIAMS R.L.: The first night effect: an EEG study of sleep. Psychophysiol. 2, 263-266, (1966).

3. ALLEN C., KALES A., BERGER R.J.: An analysis of the effect of gluthedimid on REM density. Psychon. sci. 12, 329-330 (1968).

4. ASERINSKY E. , KLEITMAN N.: Regulary occuring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep: Science 118, 273 (1953).

5. ASERINSKY E. , KLEITMAN N.: Two types of ocular motility occuring during sleep. J. appl. Physiol. 8, 1-10 (1955).

6. ASERINSKY E. , KLEITMAN N.: A motility cycle in sleeping infants as manifested by ocular and gross bodily activity. J.appl. Physiol. 8, 11-18 (1955).

7. BAEKELAND F.: Pentobarbital and dextroamphetamine sulphate: Effects on the sleep cycle in man. Psychopharmacologia 11, 388-396 (1967).

8. BAEKELAND F., LASKY R.: Exercise and sleep patterns in college athletes. Percept. Mot. Skills 23, 1203-1207 (1966).

9. BERGER H.: Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. J. Psychol. Neurol. 40, 160-179 (1930).

10. BERGER R.J., OSWALD O.: Eye movement during active and passive dreams. Science 137, 601 (1962).

11. BOVET J., BAREK A., WASSERFALLEN M.: Actions de quelques drogues sur le sommeil paradoxal de l'homme. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 96 (1), 153-161 (1965).

12. BUTLER T.C., MAHAFFEE C., WADDELL W.J.: Phenobarbital: Studies of elimination, accumulation, tolerance and dosage schedules. J. Pharmacol. Exp. Ther. 111, 425-435 (1954).

13. CAROLL D., LEWIS S., OSWALD I.: Effects of barbiturates on dream content. Nature 223, 865-866 (1969).

39. KALES A., MALSTROM E.J., SCHARF M.B., RUBIN R.T.: Psychophysiological and biochemical changes, following use and withdrawal of hypnotics. In: Sleep, physiology and pathology. Ed. by KALES. (J.B. Lippincott Company, Philadelphia & Toronto 1969). Ch. 25, 331-343.

40. KALES A., PRESTON T.A., TJIAUW-LING TAN, ALLEN C.: Hypnotics and altered sleep-dream patterns. All night EEG studies of gluthedimid, methprylon and pentobarbital. Arch. Gen. Psychiat. 23 (3), 211-218 (1970).

41. KALES A., SCHARF M.B.: Sleep laboratory and clinical studies of the effects of benzodiazepines on sleep. Flurazepam, Diazepam and R 05-4200. The Benzodiazepines, Raven press, New York 1973.

42. KALES A., SCHARF M., TJIAUW-LING TAN, KALES J., ALLEN C., MALSTROM E.: Sleep patterns with short term drug use. APSS, Psychophysiol. 6, 262 (1969).

43. KALES A., SCHARF M., TJIAUW-LING TAN, AWEIZIG J.R., ALEXANDER P.: Sleep laboratory and clinical studies of the effects of Tofranil, Valium and placebo on sleep stages and enuresis. APSS, Psychophysiol. 7 (2) 348 (1970).

44. KALES A., TJIAUW-LING TAN, PRESTON T.A., ALLEN C.: Stage 4 sleep: Studies of hypnotic,tranquillizing and antidepressant drugs. APSS, Psychophysiol. 7, 342-343 (1970).

45. KALES A., TJIAUW-LING TAN, SCHARF M.B., KALES J.D., MALSTROM E.J., ALLEN C., JACOBSON A.: Sleep patterns with sedative drugs. Psychophysiol. 5, 205 (1968).

46. KARACAN I., WILLIAMS R.L., LITELL R.C., SALIS P.J.: Insomniacs: Unpredictable and idiosyncratic sleepers. In: Sleep physiology, biochemistry, psychology, pharmacology, clinical implications. 1. Europ. Congr. Sleep Res., Basel 1972. (Karger Basel 1973). 120-132.

47. KAY D.C., JASINSKI D.R., EISENSTEIN R.B., KELLY O.A.: Quantified human sleep after pentobarbital. Clin. Pharmacol. Ther. 13 (2), 221-321 (1972).

48. KORNETSKY C., VATES T.S., KESSLER E.K.: A comparison of hypnotics and residual psychological effects of single dosis of chlorpromazin and secobarbital in man. J. Pharmacol. Exp. Ther. 127, 51-54 (1959).

49. KUSCHINSKY G., LÜLLMANN H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, (Thieme Verlag Stuttgart 1972, 5. Auflage).

50. LECHNER H.: Effect of Mogadon on night-time sleep. In: AKERT K., BALLY C., SCHADE J.P., Sleep mechanisms, Progr. Brain Res., vol. 18 (Elsevier Amsterdam, London, New York 1965). 225-226.

51. LEHMAN H.E., BAN T.A.: The effect of hypnotics on rapid eye movement (REM). J. clin. Pharmacol. 15, 424-427 (1968).

52. LESTER B.K., COULTER J.D., COWDEN L.C., WILLIAMS H.L.: Secobarbital and nocturnal physiological patterns. Psychopharmacologia 13, 275-286 (1968).

53. LESTER B.K., GUERRERO FIGUEROLA R.: Effects of some drugs on electroencephalographic fast activity and dream time. Psychophysiol. 2, 224-236 (1966).

54. LEWIS S.A.: Hangover effects of hypnotics. In: Sleep physiology, biochemistry, psychology, pharmacology, clinical implications. 1. Europ. Congr. Sleep Res., Basel 1972. (Karger Basel 1973). 88-90.

55. LEWIS S.A., OSWALD I., DUNLEAVY D.L.F.: Chronic fenfluramin administration: some cerebral effects. Brit. Med. J. 3, 67-70 (1971).

56. LOB H., PAPY I.I., GASTAUT H.: Action du Mogadon sur le sommeil nocturne: Etude polygraphique concernant plus particuliérement les PMO. Rev. Neurol. 115, 545-546 (1966).

57. LOOMIS A.L., HARVEY E.N., HOBART G.A.: Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. J Exp. Psychol. 21, 127-144 (1937).

58. LOOMIS A.L., HARVEY E.N., HOBART G.A.: Distribution of disturbance-patterns in the human Electroencephalogram with special reference to sleep. J. Neurophysiol. 1, 413-430 (1938).

59. MacFAYDEN U.M., OSWALD I., LEWIS S.A.: Starvation and human slow-wave-sleep. J. app. Physiol. 35, 3 (1973).

60. MALPAS A., ROWAN A.J., JOYCE C.R.B., SCOTT D.F.: Persistent behavioural and electroencephalographic changes after single doses of Nitrazepam and Amylobarbitone sodium. Brit. Med. J. 1, 762-764 (1970).

61. MENDELS J., HAWKINS D.R.: Sleep laboratory adaptation in normal subjects and depressed patients ("first night effect"). Electroenceph. clin. Neurophysiol. 22, 556-558 (1967).

62. MORGAN H., SCOTT D.F., JOYCE C.R.B.: The effect of four hypnotic drugs and placebo on normal subjects sleeping and dreaming at home. Brit. J. Psychiat. 117 (541) 649-652 (1970).

63. MÜLLER-LIMMROTH W.: Der Einfluß von coffeinhaltigem und coffeinfreiem Kaffee auf den Schlaf des Menschen. Ztschr. f. Ernährungswiss. Suppl. 14 (1973).

64. MUNOZ J.G., LEVITAS A.: Über den durch Medikamente und Placebo hervorgerufenen Schlaf. Arzneimittelforschung 15, 1118 (1965).

65. NETTER K.J.: Wirkung von Schlafmitteln auf einige Zellfunktionen. In: BÜRGER-PRINZ H., FISCHER P.-A., Schlaf, Schlafverhalten, Schlafstörungen. (Enke, Stuttgart 1967). 129-138.

66. OGUNREMI O.O., ADAMSON L., BREZINOVA V., HUNTER W.M., MacLEAN A.W., OSWALD I., PERCY-ROBB W.: Two anti-anxiety drugs. A psychoendocrine study. Brit. Med. J. ii, 202-205 (1973).

67. OSWALD I.: Drugs and sleep. Pharmacol. Rev. 20, 273- 303 (1968).

68. OSWALD I., BERGER R.J., JARAMILLO R.A., KEDDIE K.M.G., OLLEY P.C., PLUNKETT G.B.: Melancholia and barbiturates: A controlled EEG, body and eye movement study of sleep. Brit. J. Psychiat. 109, 66-78 (1963).

69. OSWALD I., DUNLEAVY D.L.F., STRONG J.A.: Hyperthyreodism and the sleeping brain. Hormones 3, 278 (1972)

70. OSWALD I., PRIEST R.G.: Five weeks to escape the sleeping pill habit. Brit. Med. J. 2, 1093-1095 (1965).

71. PARKER C.C., ROSSMAN L.G., VANDERLAAN E.F.: Persistence of rhythmic human growth hormone release during sleep in fasted and nonisocalorically fed normal subjects. Metabolism 21, 241-252 (1972).

72. PATEISKI K.: All night EEG recording of normal and drug induced sleep in human . Progr. Brain Res. 18, 221-223 (1965).

73. PRESTON T.A., ALLEN C., KALES A.: Evaluation of subsequent performance following hypnotic drug use. APSS, Psychophysiol. 7, 344 (1970).

74. RECHTSCHAFFEN A., KALES A. (editors): Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington, D.C., US Govt. Printing Office 1968.

75. RECHTSCHAFFEN A., ROBINSON T.M., WINCOR M.Z.: The effect of methaqualone on nocturnal sleep. APSS, Psychophysiol. 7, 2, 346 (1970).

76. RIEBLING P., EHRENSTEIN W.: Determination of the motility during sleep by two different devices. Pflügers Archiv R 28, 339 (1973).

77. RUTISHAUSER M.: Klinische Schlafmittelstudien, Crossover-Doppelblindversuch. Praxis 54, 291 (1965).

78. SACHS L.: Statistische Auswertungsmethoden. (Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Heidelberg 1968). 309-314.

79. SASSIN J.F., PARKER D.C., JOHNSON L.C., ROSSMAN L.G., MACE J.W., GOTLIN R.W.: Effects of slow wave sleep deprivation on human growth hormone release in sleep: Preliminary study. Life Sci.8 Part I 1299-1307 (1969).

80. SASSIN J.F., PARKER D.C., MACE J.W., JOHNSON L.C., ROSSMAN L.G.: Human growth hormone release: Relation to slow wave sleep and sleep-waking cycles. Science 165, 513-515 (1969).

81. SHASKAN D.A., MILLER E.R., SEARS D.R.: Does Nodular (Methprylon) change dreams? Behav. Neuropsychiat. 1 (4-12), 22-24 (1970).

82. SIEGLER P.E., WINSTIN D., NODINE J H.: Common hypnotics and a psychomotor performance task. Curr. Ther. Res. 8, 215 (1966).

83. TAKAHASHI V., PARKER M.L., DUAGHADAY N.H., KIPNIS D.H.: Growth hormone, glucose and insulin in human plasma during sleep. J. Lab. Clin. Med. 70, 1021 (1967).

84. TISSOT R.: The effects of certain drugs on the sleep cycle in man . In: Sleep mechanisms, Prog. Brain Res. vol. 18, (Elsevier, Amsterdam 1965). 175-177.

85. VOLAVKA J.V., JOYCE C.R.B., MALONEY M.J., BRAWN W., SUMMERFIELD J., TOPHAM C., SCOTT D.F.: Effects of Nitrazepam, Amylobarbitone sodium and placebo on the Electroencephalogram of normal subjects. Psychopharmacologia 14, 178-183 (1969).

86. WILLIAMS H.L., LESTER B.K., COULTER J.D.: Alpha-chloralose and nocturnal physiological patterns. Psychopharmacologia 15, 28-38 (1969).

87. WILLIAMS H.L., WILLIAMS C.L.: Nocturnal EEG profiles and performance. Psychophysiol. 3, 164-175 (1966).

88. WOLPERT E.A.: Studies in psychophysiology of dreams. An electromyographic study of dreaming. Arch. Gen. Psychiat. 2, 231 (1960).

89. WYSS S., MÄDER A.: Mogadon, ein neuartiges Schlafmittel. Schweiz. Med. Wschr. 95, 338 (1965).

90. ZIR L.M., SMITH R.A., PARKER D.C.: Human growth hormone release in sleep. Effect of a daytime exercise. J. Clin. Endocrin. 32, 662 (1971).

91. ZUNG W.W.K.: The effect of placebo and hypnotic drugs on human sleep. APSS, Psychophysiol. 7, 342 (1970).

F. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND FACHAUSDRÜCKE

Aktogramm: Aufzeichnung der Bettbewegungen
Bedingung I: Schlaf nach Gabe eines Placebos
Bedingung II: Schlaf nach Gabe von CG 3033
CSS: Changes of sleep stages (Schlafstadienwechsel)
Δ-Schlaf: Schlafstadium 3 und 4
EEG: Elektroencephalogramm
EMG: Elektromyogramm
EOG: Elektrooculogramm
Medikamentennacht: Nacht nach Gabe von CG 3033
MT: Movement time (Körperbewegungen)
Placebonacht: Nacht nach Gabe eines Placebos
RD: Recording deficit (Registrierdefizit)
Registriernacht 1.: Nacht nach Gabe eines Placebos
Registriernacht 2.: Nacht nach Gabe von CG 3033
REM-Latenz: Zeitraum bis zum 1. Auftreten einer REM-Phase, berechnet vom 1. Auftreten des Schlafstadiums 1.
REM-Schlaf: Rapid eye movement (Traumschlaf)
Schlafzeit: Gesamte Registrierzeit abzüglich der primären Wach- und Einschlafphase
TSR: Total sleep recording (gesamte Registrierzeit)
Version 1: Berechnung auf die gesamte Registrierzeit
Version 2: Berechnung auf die Schlafzeit
Vp: Versuchsperson
Wach- und Einschlafphase (primäre):Zeitraum von Registrierbeginn bis zum 1. Auftreten von Schlafstadium 2 oder des nächstfolgenden Stadiums.
Zyklus: Zeitraum zwischen dem Ende zweier folgender REM-Perioden bzw. Registrierende

G. A N H A N G

Fragebogen für den Schlaf vom ..... auf den .....
Name ..... Vorname ..... Alter.....
Gewicht ..... Größe.....

A: Bitte vor dem Schlafengehen ausfüllen

1. Normale Schlafzeit von ..... Uhr bis ..... Uhr
2. Wie schlafen Sie normalerweise ?
   sehr gut - gut - mittelmäßig - schlecht - sehr schlecht
3. Haben Sie heute Medikamente eingenommen ? ja - nein
   wenn ja, welche (mit Dosis und Zeitangabe) ?
   .....
4. Nikotin - Kaffee - Tee - Alkohol heute ?
   (wenn möglich mit Mengen und Zeitangabe)
   Nikotin .....
   Kaffee .....
   Tee .....
   Alkohol .....
5. Wie fühlen Sie sich vor dem Schlafengehen ?
   hundemüde - müde - erschöpft - wach - glockenwach -
   erregt - gespannt - normal

B: Bitte nach dem Schlafen ausfüllen

1. Wie lange haben Sie vor dem Einschlafen wach gelegen ?
   ..... Minuten
2. Sind Sie kurz nach dem Einschlafen wieder wach geworden, d.h. ist Ihr Einschlafen unterbrochen worden ?
   ja - nein wenn ja, wie oft ? ..... mal
3. Wie lange glauben Sie - unabhängig von dem Blick auf die Uhr - rein subjektiv geschlafen zu haben ?
   ..... Stunden weiß nicht
4. Wie oft wurden Sie wach ? ..... mal
5. Haben Sie geträumt ? ja - nein
   Wie oft ? ..... weiß nicht

6. Wie können Sie sich an die Träume erinnern ?
   sehr genau - deutlich - nur undeutlich - kaum
7. Wie waren die Träume ?
   a. angenehm - beängstigend - aufregend
   b. bedeutsam - neutral
8. Erwachten Sie spontan ? ja - nein
   Wenn nicht, wodurch sind Sie geweckt worden ?
   .....
9. Haben Sie ausgeschlafen ? ja - nein
   Wie fühlen Sie sich ? .....
10. Wie empfanden Sie Ihren Schlaf ?
    oberflächlich - normal - tief
11. Wie haben Sie geschlafen ?
    a. sehr gut - gut - mittelmäßig - schlecht - sehr schlecht
    b. sehr ruhig - ruhig - unruhig - sehr unruhig

(Bitte Zutreffendes unterstreichen !)

Herrn Prof. Dr. med. W. Müller-Limmroth danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. med. H. Hippius danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. med. W. Ehrenstein und Herrn P. Riebling möchte ich für ihre Hilfe und Unterstützung meinen Dank aussprechen.

L E B E N S L A U F

Am 12. 3. 1948 wurde ich als Sohn des Diplom-Volkswirtes Hans-Joachim Brudna und seiner Ehefrau Marianne Brudna geb. Linnerer in Traunstein (Obb.) geboren.
1953 zog ich mit meinen Eltern nach München und besuchte dort von 1954-1958 die Volksschule. 1958 trat ich in die 1. Klasse des Hum. Gymnasiums München-Pasing ein. 1959 wechselte ich auf das neuerbaute Ludwigsgymnasium über und legte dort 1967 die Reifeprüfung ab.
Nachdem ich für das Studium der Humanmedizin auf Grund des Nummerus clausus nicht zugelassen wurde, begann ich 1967 mit dem Studium der Tiermedizin an der Universität München. Im Sommer 1968 legte ich das tiermedizinische Vorphysikum ab. Danach wechselte ich auf die naturwissenschaftliche Fakultät über. Zum Sommersemester 1969 wurde ich zum Studium der Humanmedizin an der Universität München zugelassen. Im Frühjahr 1971 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Am 13.12.1974 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen der Universität München. Seit 1.1.1975 bin ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus München-Pasing tätig.